

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Der Wert der
Szintigraphischen Stadienabklärung
bei urologischen Malignomen:
Hodenkarzinom und Harnblasenkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von
Angela Kusch
aus Bad Kreuznach

Mainz 1981

1482

Aus der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

DER WERT DER SZINTIGRAPHISCHEN STADIENABKLÄRUNG BEI UROLOGISCHEN
MALIGNOMEN: HODENKARZINOM UND HARNBLASENKARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Angela Kusch
aus Bad Kreuznach

Mainz 1981

Dekan: Prof. Dr. K.H. Bäßler

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Hohenfellner

2. Gutachter: Prof. Dr. G.H. Jacobi

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Dezember 1982



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. E I N L E I T U N G

1.	"Staging" und "Grading": Bedeutung für die klinische Onkologie	1
1.1	Klassifikationssysteme beim Blasen- und Hodentumor	
1.1.1	Blasentumor	2
1.1.2	Hodentumor	4
1.2	Methoden der Stadienabklärung	6
1.2.1	Blasentumor	6
1.2.2	Hodentumor	8
1.3	Korrelation zwischen Tumorstadium/ Differenzierungsgrad und Prognose	10
1.3.1	Blasentumor	10
1.3.2	Hodentumor	12
1.4	Abhängigkeit der Wahl der Therapie vom Ergebnis der Stadienabklärung	13
1.4.1	Blasentumor	13
1.4.2	Hodentumor	14
2.	Spezielle Fragestellung	15

B. P A T I E N T E N U N D M E T H O D E

1.	Art und Zeitraum der Studie	16
2.	Grundlagen der Auswertung	16
2.1	Blasentumor	16
2.2	Hodentumor	18
3.	Methodik der szintigraphischen Verfahren	19
3.1	Knochenscan	19
3.2	Leberscan	20

C.	<u>ERGEBNISSE UND KASUISTIK</u>	
1.	Verteilung der Stadien und Differenzierungsgrade. Korrelation von Staging und Grading bzw. Staging und Metastasierungstendenz	21
1.1	Blasentumor	21
1.2	Hodentumor	23
2.	Anteil der Nuklearmedizin an der Stadienbestimmung	25
2.1	Blasentumor	25
2.2	Hodentumor	36
3.	Morbidität der Scan-Methoden	42
D.	<u>DISKUSSION</u>	43
E.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	56
F.	<u>ANHANG</u>	58
G.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	64

A. E I N L E I T U N G

1. "Staging" und "Grading": Bedeutung für die klinische Onkologie

Die Methodik des "Staging", der Abklärung des Tumorstadiums, dient zur Bestimmung der Infiltrationstiefe (lokales Stadium) und Fernausdehnung des Tumors. Das "Grading" führt über die histopathologische Untersuchung der Tumorzellen zur Bestimmung des Differenzierungsgrades (Atypiegrad, Malignitätsgrad).

Exakte Stadienabklärung und Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades sind die entscheidenden Faktoren für die Prognose der Erkrankung und die Wahl der Therapie in der klinischen Onkologie.

Seit Beginn der sechziger Jahre werden neben klinischen, röntgenologischen und sonographischen Verfahren auch szintigraphische Methoden zur Stadienabklärung angewandt. Der Wert dieser Methoden im Hinblick auf eine exaktere Stadienabklärung und damit für eine stadienangepaßte Therapie ist nur unvollständig geklärt. Bei einem lokalen Tumor kann eine kurative Therapie durchgeführt werden, bei einem disseminierten Tumor lediglich eine palliative Therapie.

Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, inwieweit szintigraphische Untersuchungsmethoden zur rationellen Stadienbestimmung bei Blasen- und Hodentumoren beitragen können.

1.1 Klassifikationssysteme beim Blasen- und Hodentumor

1.1.1 Blasentumor

JEWETT und STRONG (25) waren die ersten, welche 1946 die Stadien des Blasenkarzinoms nach pathohistologischen Gesichtspunkten in einem Schema zusammenfaßten:

Stadium A: Infiltration der Submukosa

Stadium B: Infiltration der Muskularis

Stadium C: Infiltration des perivesikalen Fettgewebes

Im Jahre 1952 erweiterte JEWETT (23) dieses System, indem er das Stadium B in B1 und B2 unterteilte und somit eine Infiltration der oberflächlichen und der tiefen Muskulatur unterschied.

MARSHALL (35) fügte in demselben Jahr ein Stadium 0 hinzu, in das er Tumoren, die die lamina propria nicht infiltrieren, und das sog. Carcinoma in situ bzw. intraepitheliale Karzinom eingliederte.

1974 schließlich entwickelte die Union internationale contre le cancer (UICC) die TNM-Klassifikation (50). Diese Klassifikation ermöglicht die Beurteilung der Ausdehnung bzw. Malignität des Tumors nach verschiedenen Kriterien und teilt nach folgenden Kategorien ein:

T = klinische Stadieneinteilung

N = Vorhandensein regionärer und juxta-regionärer Lymphknotenmetastasen

M = Vorhandensein von Fernmetastasen

pT = histopathologische Stadieneinteilung

G = histopathologische Gradeinteilung

Einen Überblick über die verschiedenen Klassifikationssysteme zeigt Tabelle 1 (44):

1946 Jewett, Strong	1952 Jewett	1952 Marshall		1978 TNM
A	A	0	Ca. in situ papillärer Tumor ohne Infiltration	Tis Ta
		A	Infiltration der lamina propria	T1
B	B1	B1	oberflächliche	T2
	B2	B2	Muskelinfil- tration tiefe	T3a
C	C	C	Infiltration des perivesicalen Fettgewebes	T3b
		D	Infiltration in Nachbarorgane	T4a T4b

Tab. 1: Klassifikationssysteme beim Blasentumor

1.1.2 Hodentumor

Der Hodentumor wird in der TNM-Klassifikation nach ähnlichen Gesichtspunkten wie das Blasenkarzinom betrachtet (50): es erfolgen Einteilungen nach klinischen (T) und histopathologischen Gesichtspunkten (pT) sowie Differenzierungen hinsichtlich des Vorhandenseins von Lymphknoten- und Fernmetastasen (N, M). Eine weitere Klassifizierungsmöglichkeit bietet die Einteilung in klinische Stadien (36), (16).

Die Tabellen 2 und 3 zeigen eine Gegenüberstellung der klinischen Stadieneinteilung und der Kategorisierung nach dem TNM-System:

	T-Kategorie der TNM-Klassifikation
Tumor ist auf den Hoden beschränkt	T1
Invasion über die tunica albuginea hinaus	T2
Invasion des rete testis oder des Nebenhodens	T3
Infiltration des Samenstranges und/ oder der Scrotalwand	T4

Tab. 2: T-Kategorie der TNM-Klassifikation für den Hodentumor

klinisches Stadium		TNM-Klassifikation
I	Tumor ist auf den Hoden beschränkt	To-4 NoMo
II	retroperitoneale oder inguinale Lymphknoten sind befallen	To-4 N3Mo
III	Lymphknotenmetastasen beiderseits des Diaphragmas bzw. viscerale Metastasierung	To-4 N4Mo-1

Tab. 3: Gegenüberstellung der klinischen Stadieneinteilung und der Kategorisierung nach dem TNM-System

Entscheidend ist neben den Tumorstadien der histologische Typ des Tumors:

1. Seminom
2. malignes Teratom
3. Chorionkarzinom

Die drei wichtigsten Systeme, die zur Einteilung des Tumortyps entwickelt wurden, zeigt Tabelle 4, geordnet nach ansteigender Malignität (12), (39):

Dixon und Moore (1952)	Collins und Pugh (1964)	Pugh (1976)
Seminom	Seminom	Seminom
Adultes Teratom	Teratom, differen- zierte Form	Teratom, differen- zierte Form
Teratom mit embryonalem Karzinom	malignes Teratom, intermediäre Form A	malignes Teratom, intermediäre Form
Embryonales Karzinom	malignes Teratom, intermediäre Form B malignes Teratom, anaplastische Form	malignes Teratom, undifferenzierte Form
Chorion- karzinom	malignes Teratom, trophoblastische Form	malignes Teratom, trophoblastische Form

Tab. 4: Systeme zur Einteilung des Tumortyps beim Hodentumor

1.2 Methoden der Stadienabklärung

1.2.1 Blasentumor

Um zu einer exakten Stadienabklärung zu gelangen, wird zunächst das T-Stadium der TNM-Klassifikation bestimmt: die Infiltrationstiefe des Tumors.

Nach der klinischen Untersuchung des Patienten wird ein Ausscheidungsurogramm angefertigt, um die Abflußverhältnisse im oberen Harntrakt beurteilen zu können. Anschließend werden Zystoskopie und bimanuelle Palpation in Narkose durchgeführt,

so daß der Untersuchende Eindrücke von der makroskopischen Ausdehnung und der Lokalisation des Tumors gewinnt (27), (43). Biopsien oder die transurethrale Resektion ermöglichen die histologische Untersuchung des Tumormaterials und damit die Bestimmung der Infiltrationstiefe (pT-Kategorie des TNM-Systems) und des Differenzierungsgrades des Tumors.

Kriterien zur Klärung des N-Stadiums sind die klinische Untersuchung, Urographie, Lymphographie, Sonographie, Computertomographie oder die Staging-Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Tumorsanierung mit Cystektomie und Harnableitung.

Das M-Stadium wird bestimmt durch klinische Untersuchung und Röntgendiagnostik des Thorax, evtl. verbunden mit Schichtaufnahmen.

Eine Erweiterung der Palette haben nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden gebracht: seit Beginn der sechziger Jahre können u.a. Leber- und Knochenszintigramme zur Metastasensuche eingesetzt werden. Ihr Stellenwert hinsichtlich der Abklärung des M-Stadiums ist jedoch noch nicht geklärt.

Im Jahre 1961 wurde die Knochenszintigraphie zum ersten Male zur Diagnostik eines pathologisch gesteigerten Stoffwechsels eingesetzt (10). Als Nuklid wurde ⁸⁵Strontium verwandt, das sich ähnlich wie Kalzium im Knochen einlagert (40). Aufgrund seiner hohen physikalischen Halbwertszeit und der daraus resultierenden hohen Strahlenbelastung wurde ⁸⁵Strontium zunächst durch das kurzlebige Isotop ⁸⁷Strontium, dann durch ¹⁸Fluor ersetzt. Auch die Anwendung dieser Nuklide zeigte diverse Nachteile: beim ⁸⁷Strontium waren die Einbauvorgänge in das Kristallgitter wegen des schnellen Verfalls nicht zu verfolgen. ¹⁸Fluor hat den Nachteil einer hohen Gammaenergie, so daß die

szintigraphischen Untersuchungen nicht mit den gebräuchlichen Szintigraphieverfahren durchgeführt werden konnten (8), (40).

1971 gelang SUBRAMANIAN (47) die Entwicklung von Phosphatverbindungen, die sich mit dem Nuklid ^{99m}Tc markieren ließen.

^{99m}Tc hat den Vorteil einer kurzen physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden, so daß große Aktivitätsmengen verwendet werden können, um eine bessere Bildqualität zu erzielen (8), (40).

1957 gelang die Darstellung intrahepatischer Metastasen mit Hilfe von szintigraphischen Untersuchungen der Leber (11). Zunächst wurde mit ^{113m}In -markiertes Radiokolloid verwandt, das später durch Goldkolloid ersetzt wurde. Beide Nuklide wiesen jedoch diverse Nachteile auf (1), (53). 1965 führte HARPER (14) ^{99m}Tc -Schwefelkolloid ein. Seitdem wird die statische Leberszintigraphie zum Nachweis pathologischer Organveränderungen mit Hilfe von ^{99m}Tc -markierten Radiokolloiden durchgeführt, die vom reticuloendothelialen System phagozytiert werden (53).

1.2.2 Hodentumor

Kriterien zur Abklärung des T-Stadiums bei Hodentumoren sind klinische Untersuchung (T) und die hohe Semikastration (pT) (16), (33). Die klinische Untersuchung ermöglicht einen Überblick über die Beziehung des Primärtumors zu seiner Umgebung: Nebenhoden, Samenstrang. Eine Gynäkomastie des Patienten kann auf ein malignes trophoblastisches Teratom hinweisen, da vor allem dieses Teratom das Hormon Choriongonadotropin (HCG) produziert. Aus diesem Grunde wird auch der HCG-Titer im Urin oder Serum des Patienten vor und nach Orchiektomie über radioimmunologische Methoden bestimmt (16). Die histologische

Untersuchung des durch die Semikastration gewonnenen Tumormaterials ermöglicht die exakte Abklärung des Differenzierungsgrades und der Infiltrationstiefe des Tumors (pT-Kategorie).

Zur Abklärung des N-Stadiums dienen klinische Untersuchung, Sonographie, Lymphographie und retroperitoneale Lymphadenektomie. Der klinischen Untersuchung sind im fortgeschrittenen Stadium inguinale und supraclaviculäre Lymphknoten zugänglich. Die Lymphographie ermöglicht eine Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten (45). Wenn im Falle des Teratocarcinoms die retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt wird, so zeigt die histologische Untersuchung, ob ein Befall der Lymphknoten stattgefunden hat. Die peripheren Lymphknoten sind einer linksseitigen supraclaviculären Biopsie zugänglich (16), (46).

Kriterien zur Festlegung des M-Stadiums sind klinische Untersuchung, Röntgendiagnostik des Thorax, Tomographie und biochemische Laboruntersuchungen. Zu den wichtigen biochemischen Parametern der Laboruntersuchungen gehören die Bestimmung der "Tumormarker" β -HCG und α -FTP sowie die Bestimmung der alkalischen Phosphatase.

Die Nuklearmedizin schließlich erweitert die Palette der Möglichkeiten zur Bestimmung des M-Stadiums durch szintigraphische Untersuchungen der Leber und des Skelettsystems (36), (46).

1.3 Korrelation zwischen Tumorstadium/Differenzierungsgrad und Prognose

Da die Prognose eines Tumorpatienten hinsichtlich einer möglichen Kurabilität in erster Linie von der Metastasierung des Karzinoms abhängt, ist die Frage einer Korrelation zwischen Tumorstadium und Differenzierungsgrad einerseits und Metastasierungshäufigkeit andererseits besonders wichtig.

1.3.1 Blasentumor

SKINNER (44) zeigt einen deutlichen Anstieg der Metastasierungstendenz mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors, wobei ein auffälliger Einschnitt bei Überschreiten der Muskularis zu vermerken ist (Abb. 1, Anhang). Die Metastasierung wird dadurch begünstigt, daß in den tieferen Abschnitten der Blasenmuskulatur Zahl und Größe der Blut- und Lymphgefäße zunehmen (20). JEWETT und STRONG (25) fanden Metastasen bei 7% der Tumoren, die die Blasenmuskulatur infiltriert hatten, während bei den Tumoren, die das perivesicale Fettgewebe erreicht hatten, bereits in 58% der Fälle Metastasen vorlagen. JEWETT (22) bezog außerdem den Differenzierungsgrad in seine Untersuchungen mit ein und fand folgende Beziehung zwischen Metastasierungshäufigkeit und Grading bzw. Staging:

Stadium	hochdiff. Karzinom Metastasenhäufigkeit	entdiff. Karzinom Metastasenhäufigkeit
T1, T2	0 % n = 5	20 % n = 5
T3 a	0 % n = 4	40 % n = 5
T3 b	36 % n = 14	63 % n = 120

Tab. 5: Korrelation von Metastasierungshäufigkeit und Grading bzw. Staging beim Blasentumor

Die Korrelation von Grading und Staging zeigt PRYOR (42) an 251 Patienten: die hochdifferenzierten Karzinome (G 1) sind in 88,6 % korreliert mit den Stadien PA und P1, bei denen noch keine Infiltration der Muskularis erfolgt ist. Demgegenüber ist bei den entdifferenzierten Karzinomen (G 3) in 82 % der Fälle eine Infiltration der Muskularis erfolgt (P2/3, P4).

Die Folge der unterschiedlichen Metastasierungstendenzen für den Patienten besteht in einer absinkenden Kurabilität mit Zunahme des Tumorstadiums.

Nach JEWETT und STRONG (25) besteht folgende Beziehung:

nicht infiltrierendes Karzinom (TA, T1):	100,0 % potentielle Kurabilität
--	---------------------------------

Infiltration der Muskulatur (T2/3 a):	86,6 % potentielle Kurabilität
---	--------------------------------

Infiltration des perivesicalen Fettgewebes (T3 b):	26,0 % potentielle Kurabilität
---	--------------------------------

Nach JEWETT et al. (24) besteht eine enge Beziehung zwischen dem Tumorstadium und den 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten: sie betragen bei ansteigender Infiltrationstiefe 58 % (T1), 30 % (T2/T3 a), 16 % (T3 b). Nach PRYOR (42) betragen die 3-Jahres-Überlebensraten 82 % (T1), 48 % (T2), 21 % (T3), 4 % (T4).

Auch der Differenzierungsgrad ist eng mit der Überlebensrate korreliert. BARNES (2) fand bei Patienten mit hochdifferenzierten Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85 %, während

sie bei Patienten mit undifferenzierten Tumoren nur 15 % betrug.

1.3.2 Hodentumor

Ähnliche Beziehungen hinsichtlich der Prognose gelten für den Hodentumor (34), (45). Tabelle 6 zeigt die Korrelation zwischen klinischem Tumorstadium und den Überlebensraten, die SKINNER und MAIER für das Teratom bzw. das Seminom fanden (34), (45):

Seminom		Teratom	
klinisches Stadium	5-Jahres-Überlebensrate	klinisches Stadium	Überlebensrate
I n = 181	91 %	I n = 43	91 %
II n = 27	81 %	II n = 36	78 %
III n = 11	18 %	III n = 17	47 %

Tab. 6: Korrelation zwischen klinischem Tumorstadium und den Überlebensraten bei Patienten mit Seminomen und Teratomen

SKINNER (45) fand bei der Korrelation zwischen Prognose und histologischem Differenzierungsgrad in der Gruppe der dyso-nogenetischen Tumoren (Teratome) ein deutliches Absinken der Überlebensrate mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumorzellen. Demzufolge ist auch der Differenzierungsgrad, besonders hinsichtlich des Vorhandenseins anaplastischer Elemente, von Bedeutung für die Prognose des Patienten.

1.4 Abhängigkeit der Wahl der Therapie vom Ergebnis der Stadienabklärung

Von der optimalen Therapie werden einerseits größtmögliche Schonung des Patienten, andererseits Radikalität hinsichtlich der Entfernung des Tumors erwartet. Aus diesen Gründen ist eine exakte Stadienabklärung vor weiterführenden Maßnahmen unbedingt erforderlich.

1.4.1 Blasentumor

Bei Patienten mit Blasentumor wird als erste Maßnahme eine transurethrale Elektroresektion des Tumors mit zusätzlicher Quadrantenbiopsie durchgeführt (55). Ist der Tumor oberflächlich und weist außerdem einen guten Differenzierungsgrad auf, so kann die diagnostische Resektion gleichzeitig als kurative Maßnahme angesehen werden. Das gleiche gilt für unifocale, entdifferenzierte oberflächliche Tumoren.

Das multifocale, entdifferenzierte oberflächliche Karzinom wird ebenso behandelt wie alle infiltrierenden Tumoren, die noch nicht metastasiert haben. Bei diesen Patienten wird eine radikale Cystektomie mit gleichzeitiger Harnableitung durchgeführt. Adjunktiv können prä- oder postoperativ radiotherapeutische Maßnahmen erfolgen.

Liegen in dieser Gruppe blasennahe Lymphknotenmetastasen (N1) vor, so kann eine präoperative Stadienreduktion (= "Downstaging") durch Vorbestrahlung und Zytostatikatherapie erzielt werden. Bei Patienten mit Organmetastasen können Tumorresektion, Chemotherapie und Radiotherapie lediglich mit palliativer Indikation eingesetzt werden (21), (55).

1.4.2 Hodentumor

Auch bei den Hodentumoren wird die Therapie vom Tumorstadium bestimmt und dem Typ des Tumors angepaßt. Erster und gleichzeitig diagnostischer Eingriff ist in allen Fällen die radiokale Semikastration, wobei der Primärtumor entfernt wird (17).

Reine Seminometastasen sind äußerst strahlensensibel und können radiotherapeutisch mit kurativer Intention behandelt werden:

Im Stadium I werden die ipsilateralen inguinalen und parailiacalen sowie die paraaortalen Lymphknoten mit einer Dosis von 2500 bis 3000 rd in einem Zeitraum von einigen Wochen bestrahlt (umgekehrtes Y-Feld, unteres Mantelfeld).

Im Stadium II werden zusätzlich die links-supraclavikulären und mediastinalen Lymphknoten in die Bestrahlungstherapie mit einbezogen (oberes Mantelfeld) (36). Ist schließlich im Stadium III eine Organmetastasierung erfolgt, so besteht die Therapie der Wahl in einer kombinierten Zytostatika-Therapie und der gezielten Bestrahlung im Bereich der Metastasen mit nachfolgender operativer Ausräumung des Residualtumors.

Teratommetastasen sind weniger strahlensensibel. Bei diesen Patienten wird eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt, wobei die paraaortalen und parailiacalen Lymphknoten entfernt werden. Werden retroperitoneale Lymphknotenmetastasen gefunden (Stadium II), so wird der Patient zytostatisch nachbehandelt. Bei Fernmetastasen oder ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung (N3-4) wird eine primäre systemische Chemotherapie durchgeführt mit dem Ziel, eine sekundäre Lymphadenektomie bzw. gezielte Metastasenexstirpation zu ermöglichen.

2. Spezielle Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung folgender Fragen:

- a) Wie hoch ist die Inzidenz von Knochen- bzw. Lebermetastasen bei Blasen- und Hodenkarzinomen?
- b) Wie ist die Wertigkeit des szintigraphischen Metastasennachweises in Knochen und Leber zu beurteilen?
(liegen vorher stets schon Lungen- oder Lymphknotenfiliae vor?)
- c) Trägt nach a) und b) die routinemäßige Leber- und Knochenszintigraphie überhaupt zur Stadieneingrenzung bei Blasen- und Hodenkarzinomen bei?
- d) Rechtfertigt die Treffsicherheit der szintigraphischen Staging-Verfahren ihren routinemäßigen Einsatz?

B. P A T I E N T E N U N D M E T H O D E

1. Art und Zeitraum der Studie

In einer retrospektiven Studie wurden 718 Krankengeschichten von Patienten ausgewertet, die zwischen dem 1.1.1972 und dem 1.1.1980 in der Urologischen Klinik der Universität Mainz behandelt wurden. Dieser Zeitraum wurde gewählt, weil seit 1972 im Institut für Klinische Strahlenkunde der Universität Mainz szintigraphische Untersuchungsmethoden zum Tumorstaging routinemäßig eingesetzt werden.

Es handelte sich um 596 Patienten mit Blasentumoren und 122 Patienten mit Hodentumoren.

Bei den Patienten mit Blasentumoren überwogen Männer gegenüber Frauen im Verhältnis 3,4 : 1.

Die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt 67,0 Jahre alt, der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten lag bei 64,8 Jahren.

Die Patienten mit Hodentumor waren im Durchschnitt 32,9 Jahre alt.

2. Grundlagen zur Auswertung

Grundlage der Stadieneinteilung war die TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der UICC 1979 (51).

2.1 Blasentumor

Die Infiltrationstiefe des Tumors wird folgendermaßen unterteilt (s. Abb. 2, Anhang):

- Tis : Carcinoma in situ = präinvasives Karzinom
- TA : papilläres Karzinom, nicht invasiv
- T1 : papilläres Karzinom mit Einbruch in die lamina propria
- T2 : Infiltration der oberflächlichen Muskulatur
- T3a : Infiltration der tiefen Muskulatur
- T3b : Infiltration des perivesicalen Fettgewebes
- T4a : Invasion in Prostata, Uterus oder Vagina
- T4b : Invasion in Becken- oder Bauchwand

Anhand der vorliegenden histologischen Befunde wurde eine histopathologische Stadienbestimmung (pT) durchgeführt. Der Differenzierungsgrad des Tumors wurde aus der pathohistologischen Diagnose übernommen:

- G1 : hoher Differenzierungsgrad
- G2 : mittlerer Differenzierungsgrad
- G3 : niedriger Differenzierungsgrad

Der Befall regionaler oder juxta-regionaler Lymphknoten wurde anhand von Lymphographie, Urographie und Sonographie gemäß der N-Kategorie der TNM-Klassifikation eingeordnet:

- No : kein regionärer Lymphknotenbefall
- N1 : Befall eines einzelnen, homolateralen regionalen Lymphknotens
- N2 : Befall kontralateraler oder bilateraler oder multipler regionaler Lymphknoten
- N3 : fixierte regionale Lymphknoten
- N4 : Befall juxta-regionaler Lymphknoten
- Nx : die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der Lymphknoten sind nicht vorhanden

Das M-Stadium wurde anhand von Thoraxaufnahmen, Scan-Ergebnissen und Laborwerten bestimmt:

Mo : keine Anwesenheit von Fernmetastasen

M1 : Fernmetastasen vorhanden

2.2 Hodentumor

Auch für den Hodentumor wurde das pT-Stadium anhand der vorliegenden histologischen Befunde bestimmt (vgl. Tabelle 2):

Die histologische Diagnose der Hodenkarzinome war teilweise nach unterschiedlichen Klassifikationen durchgeführt; für diese Arbeit wurden die Differenzierungsgrade auf das System von PUGH übertragen (s. Tabelle 4):

Seminom

TD : differenziertes Teratom

MTI : malignes Teratom, intermediäre Form

MTU : malignes Teratom, undifferenzierte Form

MTT : malignes Teratom, trophoblastische Form

Kriterien für die Beurteilung des Lymphknotenbefalles (N-Stadium) waren Lymphographie, Sonographie und Urographie, seit 1977 auch die Computertomographie sowie beim Teratocarcinom die retroperitoneale Staging-Lymphadenektomie.

No : kein Befall regionärer Lymphknoten

N1 : Befall eines einzelnen, homolateralen Lymphknotens

N2 : Befall kontralateraler oder bilateraler oder multipler regionaler Lymphknoten

N3 : tastbare Masse im Abdomen oder fixierte inguinale Lymphknoten

N4 : Befall der juxta-regionären Lymphknoten

Nx : Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor.

Das M-System für den Hodentumor entspricht der M-Klassifikation des Blasentumors. Auch hier wurden Röntgenaufnahmen des Thorax, Ergebnisse der Leber- und Knochenszintigramme sowie Laborwerte zur Stadienbestimmung herangezogen.

Außerdem wurde für die Beurteilung der Hodentumoren die klinische Stadieneinteilung benutzt (s. S. 5).

3. Methodik der Szintigraphischen Verfahren

3.1 Knochenscan

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Knochenszintigramme wurden mit Hilfe von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen hergestellt. Der Untersuchungsgang wird folgendermaßen durchgeführt: dem Patienten werden 10 bis 15 mCi einer Technetium-Phosphatverbindung injiziert, die sich entsprechend der biologischen Aktivität, also des Knochenstoffwechsels, in den Knochen einlagert. Da der Knochenstoffwechsel bei pathologischen Prozessen gesteigert ist, erfolgt an diesen Stellen eine größere Aktivitätsanreicherung (29). Die Messung der regionalen Aktivitätsverteilungen in ventraler und dorsaler Ansicht erfolgt nach zwei bis vier Stunden über einen Ganskörperscanner oder eine Ganzkörper-Gammakamera. Die Aufnahmedauer für den Bereich der Iliosacralgelenke beträgt 200 sec (13).

Die anschließende Beurteilung der Szintigramme durch mindestens zwei Nuklearmediziner erfolgte über die einfache optische Bestimmung der Aktivitätsanreicherung in den einzelnen Knochenabschnitten, wobei benachbarte Knochensysteme bzw. Skelettareale der Gegenseite betrachtet wurden. Kriterien zur Auswertung des

Szintigramms sind pathologische Aktivitätsanreicherung, Speicherdefekte und Bestimmung von Intensität, Lokalisation und Ausdehnung der pathologischen Anreicherung (49).

3.2 Leberscan

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden mit ^{99m}Tc -Schwefelkolloid durchgeführt. Der Untersuchungsgang sieht folgendermaßen aus: das radioaktive Kolloid wird in einer Dosierung von 0,05 mCi/kg Körpergewicht intravenös appliziert (18). Bereits nach 10 bis 15 Minuten können die ersten Aufnahmen gemacht werden. Die standardisierte Kollimatorposition der Gammakamera sieht die anteriore, posteriore und rechts-laterale Position zum Patienten hin vor.

Kriterien zur Beurteilung des Leberscans sind Aktivitätsanreicherung sowie Lage, Größe und Form der Leber (19). Zur Lage- und Größenbestimmung der Leber wird eine radioaktiv beladene Schnur auf den unteren Rippenbogen gelegt (18) (s. Abb. 11). Das Maximum der Aktivitätsanreicherung befindet sich normalerweise im Bereich des rechten Leberlappens, weil hier der größte Sagittaldurchmesser der Leber vorliegt. Eine physiologische Aktivitätsverminderung ist im Bereich des Leberhilus und der Gallenblase aufgrund der geringeren Parenchymdicke festzustellen. Sobald die Aktivitätsanreicherung von dieser typischen Verteilung abweicht, muß an einen pathologischen Prozeß gedacht werden (19).

C. ERGEBNISSE UND KASUISTIK

1. Verteilung der Stadien und Differenzierungsgrade.

Korrelation von Staging und Grading bzw. Staging
und Metastasierungstendenz

1.1 Blasentumor

Die Tumorstadien verteilen sich folgendermaßen auf die
596 Patienten mit Blasen Tumoren (s. Abb. 3, Anhang):

benignes Papillom (G0) : n = 58 (9,7 %)

pTis : n = 30 (5,0 %)

pT1, pTA : n = 224 (37,6 %)

pT2, pT3a : n = 239 (40,1 %)

pT3b, pT4 : n = 45 (7,6 %)

Das Grading verteilt sich folgendermaßen:

G1 : n = 92 (15,4%)

G2 : n = 124 (20,8%)

G3 : n = 143 (24,0%)

Erwartungsgemäß zeigt die Korrelation von Staging und
Grading eine auffällige Beziehung zwischen niedrigem
Tumorstadium und niedrigem Malignitätsgrad sowie zwischen
hohem Tumorstadium und hohem Grad der Entdifferenzierung
(s. Abb. 4, Anhang):

	G1	G2	G3
pT1 n = 191	45,5 % n = 87	38,2 % n = 73	16,2 % n = 31
pT2/pT3a n = 145	2,0 % n = 3	33,1 % n = 48	64,8 % n = 94
pT3b/pT4 n = 23	8,7 % n = 2	17,4 % n = 4	73,9 % n = 17

Tab. 7: Korrelation von Grading und Staging beim Blasentumor

Auch die Korrelation von Tumorstadium und Metastasierungstendenz zeigt eine erwartungsgemäß enge Beziehung zwischen Infiltrationstiefe des Tumors und Anwesenheit von Lymphknoten- bzw. Organmetastasen:

	No	N1	N2	N3	Nx
pT1 n = 224	16,0 %	4,4 %	3,6 %	0,0 %	76,0 %
pT2/pT3a n = 239	18,4 %	5,9 %	6,7 %	0,8 %	68,2 %
pT3b/pT4 n = 45	15,6 %	15,6 %	20,0 %	2,2 %	46,7 %

Tab. 8: Korrelation von lokalem Tumorstadium und nachgewiesenen Lymphknoten-Filiae

	Mo	M1	Mx
pT1 n = 224	83,6 %	2,2 %	14,2 %
pT2/pT3a n = 239	75,3 %	8,4 %	16,3 %
pT3b/pT4 n = 45	62,2 %	26,7 %	11,1 %

Tab. 9: Korrelation von lokalem Tumorstadium und Fernmetastassennachweis

1.2 Hodentumor

Die Tumorstadien der 122 Patienten mit Hodentumoren verteilen sich wie folgt (s. Abb. 5, Anhang):

pT1/pT2 : n = 76 (62,3 %)

pT3 : n = 29 (23,8 %)

pT4 : n = 17 (13,9 %)

Die histologischen Typen/Differenzierungsgrade wurden nach dem System von PUGH unterteilt:

Seminom : n = 40 (32,8 %)

MTD : n = 8 (6,6 %)

MTI : n = 22 (18,0 %)

MTU : n = 26 (21,3 %)

MTT : n = 12 (9,8 %)

malignes Teratom : n = 12 (9,8 %)
(ohne zusätzliche
Differenzierung)

Leydig-Zell-Tumor: n = 2 (1,6 %)

Bei der Korrelation von Differenzierungsgrad und klinischem Stadium zeigt sich folgende Beziehung (s. Abb. 6, Anhang):

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Seminom n = 40	75,0 %	17,5 %	7,5 %
MTD n = 8	62,5 %	12,5 %	25,0 %
MTI n = 22	57,1 %	28,5 %	14,2 %
MTU n = 26	34,6 %	38,4 %	26,9 %
MTT n = 12	33,3 %	16,6 %	50,0 %

Tab. 10: Korrelation von Differenzierungsgrad und klinischem Stadium beim Hodentumor

2. Anteil der Nuklearmedizin an der Stadienbestimmung

2.1 Blasentumor

Bei 13,3 % der Patienten mit Blasentumoren wurden Szintigramme angefertigt: 62 Knochenszintigramme und 39 Leberszintigramme. Die Auswertung der Szintigramme brachte folgende Ergebnisse:

I. Knochenszintigramme: n = 62

A. Szintigramme ohne pathologische Aktivitätsanreicherung:

n = 39 (62,9 %)

B. Szintigramme mit pathologischer Aktivitätsanreicherung:

n = 23 (37,1 %)

1. Metastasen verifiziert: n = 7 (30,4 %)

2. Metastasen nicht überprüft: n = 5 (21,7 %),

davon Metastasen wahrscheinlich: n = 1

3. andere Ursachen: n = 7 (30,4 %)

4. Metastasen nicht nachgewiesen: n = 4 (17,4 %),

davon spätere Metastasierung an den verdächtigen
Stellen: n = 1

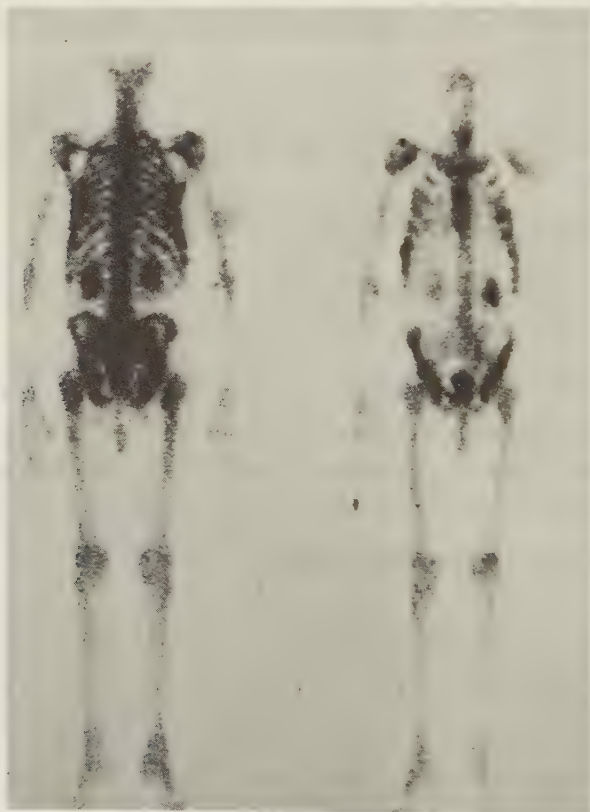
5. Metastasen ausgeschlossen: n = 0

Zu 1: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan, als Metastasen verifiziert

In 5 Fällen konnte der Verdacht auf Knochenmetastasen durch Röntgenaufnahmen der entsprechenden Skelettareale bestätigt werden.

Fall 1:

W., Philipp, 69 Jahre alt, Tumorstadium pT4 Nx Mo, Grad 3. Der Knochenscan zeigte metastasenverdächtige Anreicherungen in Rippen, Sternum, BWS, Schulterblatt und os sacrum (Abb.7). Röntgenaufnahmen des os sacrum und Kontrollaufnahmen des Thorax bestätigten das Vorliegen von Knochenmetastasen.



a) dorsale Ansicht b) ventrale Ansicht

Abb.7 W.,P., männlich, 69 Jahre
Ganzkörperszintigramm 1 Monat nach Blasenerst-
resektion eines infiltrierenden Urothelkarzinoms
Grad 3: "diffuse Metastasierung"

In 2 Fällen wurden die Metastasen histologisch verifiziert: eine 52jährige Patientin mit einem infiltrierenden Urothelkarzinom Grad 3 verstarb 5 Monate nach der klinischen Untersuchung; der Knochenscan hatte eine unklare vermehrte Aktivitätsanreicherung im rechten Hüftgelenk gezeigt; bei der Sektion fanden sich Metastasen in Lunge, Leber, Knochen, Pancreas, Nieren und Uterus.

Bei einem weiteren Patienten mit einem infiltrierenden Urothelkarzinom Grad 3 wurden im Scan multiloculäre Metastasen, u.a. im Unterkiefer, gefunden. Wegen der starken Schmerzsymptomatik wurde in der Zahnklinik eine Unterkiefer-Palliativresektion durchgeführt, bei der eine diffuse Metastasierung festgestellt wurde.

Zu 2: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan ohne röntgenologische Kontrolle

In 5 Fällen wurde das Scan-Ergebnis nicht durch Röntgenaufnahmen überprüft, in 4 Fällen sprachen jedoch andere diagnostische Parameter (alkalische und saure Phosphatase) sowie das Fehlen weiterer Metastasen und der Verlauf der Erkrankung gegen das Vorliegen von Skelettmastasen.

In einem Fall kann die Metastasierung als wahrscheinlich angenommen werden:

Fall 2:

G., Ida, 69 Jahre alt, Tumorstadium pT4 Nx M1, Grad 2-3. Im Scan zeigten sich multiloculäre Metastasen in BWS, LWS, Sternum und einer Rippe rechts (Abb. 8). Bei einer gynäkologischen Untersuchung waren außerdem Metastasen in Cervix, Uterus und Parametrien gefunden worden, so daß auf weitere Überprüfungen des Skelettsystems verzichtet wurde. **Die Patientin verstarb nach 4 Monaten.**

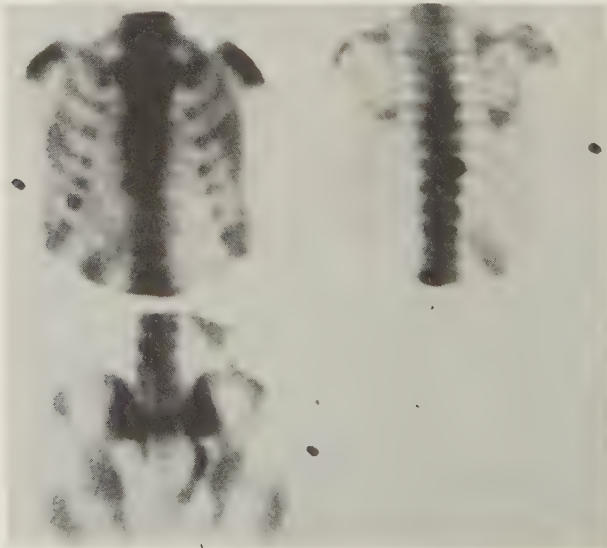


Abb. 8: G., I., weiblich, 69 Jahre
Kameraszintigramme 3 Monate nach Blasen-
erstresektion eines infiltrierenden Uro-
thelkarzinoms Grad 2-3: "multiloculäre
Metastasen"

Zu 3: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan
aufgrund anderer Ursachen

In 7 Fällen war eine Artdifferenzierung der pathologischen Aktivitätsanreicherung aus dem szintigraphischen Bild nicht sicher möglich, so daß Röntgenaufnahmen der entsprechenden Regionen empfohlen wurden: in 6 Fällen konnten degenerative Erscheinungen nachgewiesen werden, in einem Fall der Restzustand einer Spondylitis.

Zu 4: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan
mit fehlendem röntgenologischen Korrelat

In 4 Fällen konnten mit Hilfe von Röntgenaufnahmen, die aufgrund der Scan-Befunde angezeigt waren, Metastasen nicht nachgewiesen werden, 1 Patient entwickelte jedoch später Metastasen an den verdächtigen Stellen vermehrter Aktivitätsanreicherung:

Fall 3:

St., Franz, 59 Jahre alt; Tumorstadium pT3 Nx Mo, Grad 2-3. Nach mehreren transurethralen Resektionen wurde die radikale Cystektomie mit anschließender Harnableitung (Colon-Conduit) durchgeführt. Die Lymphadenektomie ergab keinen Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Thoraxaufnahmen waren ebenfalls unauffällig.

Ein 11 Monate später durchgeführter Knochenscan, der im Rahmen von Kontrolluntersuchungen angefertigt wurde, war unauffällig.

2 Jahre nach Erstdiagnose mußte die totale Urethrektomie wegen eines Karzinomrezidivs in der Urethra durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein zweiter Knochenscan angefertigt, der einen diffus- bis fleckförmig-verstärkten Knochenumbau im mittleren Anteil der BWS zeigte (Abb. 9 a). Die Scan-Aufnahmen ließen am ehesten degenerative Veränderungen vermuten, zur Sicherheit wurden jedoch Röntgenaufnahmen der BWS empfohlen. Nach den Röntgenaufnahmen der

BWS wurden keine ossären Destruktionen, sondern diskrete degenerative Veränderungen angenommen.

Der dritte Knochenscan ein halbes Jahr später ließ eine multiple Skelettfilialisierung vermuten (Abb. 9 b):

"pathologisch vermehrter Knochenumbau im cervico-thoracalen Übergang, in der mittleren/unteren BWS, der 4. Rippe links dorsal, der 9. Rippe links lateral sowie deutlich ausgeprägt im craniellen Sacrumbereich".

Die daraufhin angefertigten Röntgenaufnahmen ließen keine Metastasen erkennen:

BWS/HWS: ausgeprägte degenerative Veränderungen,
knöcherner Thorax: keine Rippenmetastasen,
os sacrum: keine Metastasen.

Einen Monat später wurde der Patient mit diffusen Knochenschmerzen in beiden Schulterblättern und im Bereich des Beckens stationär aufgenommen.

Die alkalische Phosphatase zeigte eine Aktivität von 1265 U/l (Normalwert = 190 U/l).

Es konnte lediglich eine reine Schmerztherapie durchgeführt werden. Der Patient verstarb einen Monat später bei diffuser Metastasierung.



Abb. 9 a: St., F., männlich, 59 Jahre

Kameraszintigramme 2 Jahre nach Cystektomie
(infiltrierendes Urothelkarzinom Grad 2-3):
diffus- bis fleckförmig-verstärkter Knochen-
umbau als Zeichen einer beginnenden Metasta-
sierung..

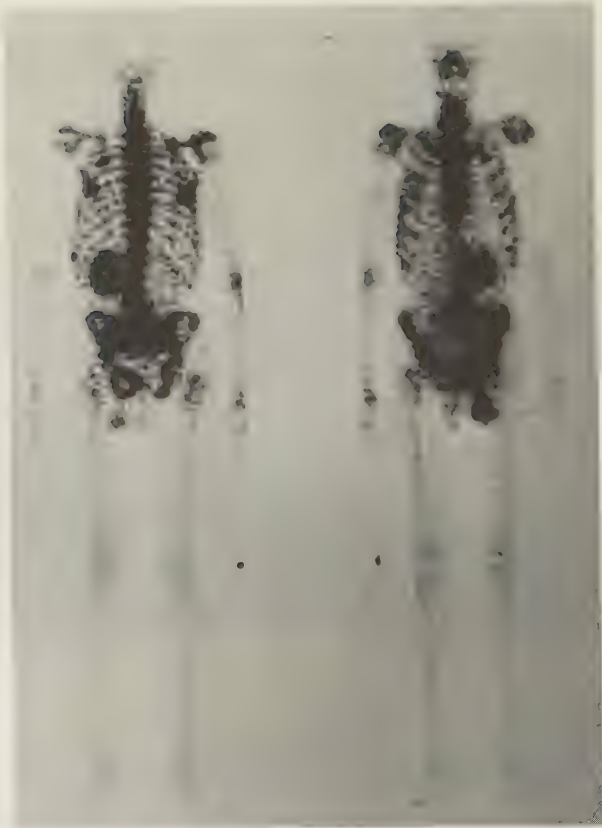


Abb. 9 b: St., F., männlich, 59 Jahre
Ganzkörperszintigramm 2 1/2 Jahre nach Cystektomie (pT3, Grad 2-3) und Harnableitung mittels Colon-Conduit: "multiple Metastasierung". Die im linken Unterbauch nachweisbare Aktivitätsanreicherung entspricht der Füllung des Sigma-Conduit mit Urinbeutel

II. Leberszintigramme beim Blasenkarzinom: n = 39

A. Szintigramme ohne pathologische Aktivitätsminderung:

n = 35 (89,7 %)

B. Szintigramme mit pathologischer Aktivitätsminderung:

n = 4 (10,3 %)

1. Metastasen verifiziert: n = 2 (50 %)

2. Metastasen nicht histologisch oder endoskopisch
überprüft: n = 1 (25 %),
davon Metastasen wahrscheinlich: n = 1

3. andere Ursachen: n = 0

4. Metastasen nicht nachgewiesen: n = 0

5. Metastasen ausgeschlossen = falsch-positives
Ergebnis: n = 1 (25 %)

Zu 1: Pathologische Aktivitätsminderung im Leberscan,
als Metastasen verifiziert

In einem Fall konnten die Metastasen endoskopisch
verifiziert werden:

bei einem 49jährigen Patienten mit einem infiltrie-
renden Urothelkarzinom Grad 2 war ein Jahr nach Bla-
senerstresektion im Leberscan der Verdacht auf Me-
tastasen ausgesprochen worden; ein halbes Jahr spä-
ter klagte der Patient über ständiges Erbrechen.

eine daraufhin angefertigte MDP-Aufnahme zeigte eine
Magenausgangsstenose. Eine Laparoskopie wurde durch-
geführt, bei der Metastasen im gesamten Mesenterium,
in der Gallenblase und im Leberpfortenbereich fest-
gestellt wurden.

Ein weiterer Patient (64 Jahre, infiltrierendes Uro-
thelkarzinom Grad 2) klagte 4 Monate nach Blasenerst-
resektion über starke Schmerzen im rechten Oberbauch;

der daraufhin durchgeführte Leberscan zeigte eine fast vollständige Destruktion des Parenchyms bei multiplen Aktivitätsdefekten. Die klinische Untersuchung ergab eine über Handbreit unterhalb des Rippenbogens vergrößerte Leber, die alkalische Phosphatase zeigte eine Aktivität von 900 U/l, so daß diese Konstellation für eine Lebermetastasierung sprach.

Der Patient verstarb nach zwei Monaten.

Zu 2: Pathologische Aktivitätsminderung im Leberscan ohne endoskopische oder bioptische Überprüfung

In einem Fall wurden die Scan-Befunde nicht weiter überprüft, jedoch kann die Filialisierung als wahrscheinlich angenommen werden:

bei einem 71jährigen Patienten mit einem infiltrierenden Urothelkarzinom Grad 3 wurden 1 Monat nach Blasen-erstresektion multiple Aktivitätsausfälle im Leberscan nachgewiesen, die alkalische Phosphatase lag mit 200 U/l an der oberen Normgrenze; gleichzeitig lagen auch multiple Lungenmetastasen vor, so daß die Lebermetastasierung wahrscheinlich schien.

Zu 5: Pathologische Aktivitätsminderung im Leberscan, Metastasen ausgeschlossen

bei einem 45jährigen Patienten mit einem infiltrierenden Urothelkarzinom Grad 3 zeigte die Ultraschalluntersuchung der Leber im Gegensatz zum Leberscan keinerlei pathologische Veränderung hinsichtlich Form und Größe des Organs, die alkalische Phosphatase lag mit 80 U/l im Normbereich, so daß das Scan-Ergebnis "diffuser Parenchymbau" als falsch-positiv betrachtet werden muß.

Zwischen der Infiltrationstiefe des Tumors, dem Lymphknotenbefall und der Fernmetastasierung fanden sich für den Blasen-tumor folgende Korrelationen (Tab. 11 u. 12):

pT		No	Nx	N1	N2	Skelett- metastasen
pT1	n = 18	n = 7	n = 10	n = 1	n = 0	n = 1
pT2/3	n = 35	n = 11	n = 16	n = 4	n = 4	n = 4
pT4	n = 9	n = 1	n = 6	n = 1	n = 1	n = 4
	n = 62					n = 9

Tab. 11: Ergebnis der Knochenszintigraphie bei 62 Patienten mit Blasenkarzinomen in Korrelation zum Tumorstadium (pT, N): in 9 Fällen Nachweis von Skelettmetastasen

pT		No	Nx	N1	N2	Leber- metastasen
pT1	n = 10	n = 7	n = 3	n = 0	n = 0	n = 0
pT2/3	n = 20	n = 7	n = 10	n = 1	n = 2	n = 2
pT4	n = 9	n = 2	n = 6	n = 1	n = 0	n = 1
	n = 39					n = 3

Tab. 12: Ergebnis der Leberszintigraphie bei 39 Patienten mit Blasenkarzinomen in Korrelation zum Tumorstadium (pT, N): in 3 Fällen Nachweis von Lebermetastasen

2.2 Hodentumor

Insgesamt 81 Szintigramme wurden bei 56 der 122 Patienten mit Hodentumoren angefertigt (45,9 % der Patienten): 40 Knochenszintigramme und 41 Leberszintigramme.

Die Auswertung der Szintigramme brachte folgende Ergebnisse:

I. Knochenszintigramme: n = 40

A. Szintigramme ohne pathologische Aktivitätsanreicherung: n = 28 (70 %)

B. Szintigramme mit pathologischer Aktivitätsanreicherung: n = 12 (30 %)

1. Metastasen verifiziert: n = 1 (8,3 %)
2. Metastasen nicht überprüft: n = 3 (25 %),
davan Metastasen wahrscheinlich: n = 0
3. andere Ursachen: n = 3 (25 %)
4. Metastasen nicht nachgewiesen: n = 5 (41,7 %)
5. Metastasen ausgeschlossen: n = 0

Zu 1: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan, als Metastasen verifiziert

Bei einem 18jährigen Patienten mit einem wechselnd differenzierten Teratocarcinom (Mischteratom mit anaplastischen Anteilen) und dem Tumorstadium pT4 Nx M1 (Lungenfiliae) wurde ein Knochenscan angefertigt, weil der Patient über Schmerzen im Skelettsystem klagte. Die im rechten Hüftgelenk und im rechten Oberschenkel nachgewiesenen Aktivitätsanreicherungen konnten durch Röntgenaufnahmen bestätigt werden. Gleichzeitig lagen multiple Lungenfiliae vor; der Patient verstarb bei diffuser Metastasierung.

Zu 2: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan ohne röntgenologische Kontrolle

3 unklare szintigraphische Befunde wurden röntgenologisch nicht überprüft:

bei einem 43jährigen Patienten (Seminom, Tumorstadium pT3) wurde eine unklare pathologische Aktivitätsanreicherung im Bereich der BWS gefunden, bei einem anderen Patienten (38 Jahre, Seminom, pT1-2) im rechten Oberarmkopf. Bei dem dritten Patienten (24 Jahre, MTI, pT2) lag ein verstärkter Umbau im Fußskelett vor.

In allen Fällen sprachen der weitere Verlauf, laborchemische Parameter sowie das Fehlen anderer Metastasen gegen eine Skelettfilialisierung.

Zu 3: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan
aufgrund anderer Ursachen

In 3 Fällen (Patienten mit Seminomen) war eine Artdifferenzierung der pathologischen Aktivitätsanreicherung nicht sicher möglich, so daß Röntgenaufnahmen der entsprechenden Skelettareale durchgeführt wurden: in 2 Fällen konnten alte Frakturen nachgewiesen werden, im anderen Fall eine osteochondrosis dissecans des rechten Oberschenkels (Abb. 10).



Abb. 10: K., A., 30 Jahre, Zustand nach Semikastratio rechts bei einem Seminom.
Ganzkörperscan 1 Monat nach Semikastratio: "verstärkter Knochenumbau im mittleren bis distalen Femur rechts sowie im medialen Femurcondylus rechts".
Die Röntgentomographie zeigte eine osteochondrosis dissecans des rechten Oberschenkels.

Zu 4: Pathologische Aktivitätsanreicherung im Knochenscan mit fehlendem röntgenologischen Korrelat

In 5 Fällen konnten bei der Kontrolle der verdächtigen Skelettareale Metastasen nicht nachgewiesen werden. In allen Fällen sprachen Laborwerte, weiterer Verlauf der Erkrankung sowie das Fehlen anderer Metastasen gegen das Vorliegen von Skelettmetastasen.

II. Leberszintigramme bei Hodentumoren: n = 41

A. Szintigramme ohne pathologische Aktivitätsminderung:

n = 37 (90,2 %)

B. Szintigramme mit pathologischer Aktivitätsminderung:

n = 4 (9,8 %)

1. Metastasen verifiziert: n = 2 (50 %)

2. Metastasen nicht überprüft: n = 2 (50 %),
davon Metastasen wahrscheinlich: n = 2

3. andere Ursachen: n = 0

4. Metastasen nicht nachgewiesen: n = 0

5. Metastasen ausgeschlossen: n = 0

Zu 1: Pathologische Aktivitätsminderung im Leberscan, als Metastasen verifiziert

In 2 Fällen konnten bei pathologischen Aktivitätsminderungen im Leberscan durch Ultraschalluntersuchung Metastasen bestätigt werden:

Fall 4:

G., Bernd, 21 Jahre alt; Tumorstadium pT3 N3 M1 (Lungenfiliae), Tumortyp: MTI

Bei dem Patienten wurde keine Lymphadenektomie wegen bereits vorliegender Lungenfiliae durchgeführt; das N-Stadium wurde durch ein i.v.-Urogramm festgelegt, das retroperitoneale Lymphknotenmetastasen mit Verdrängung beider Ureteren zeigte. Die alkalische Phosphatase betrug 859 U/l. Der Leberscan zeigte ausgedehnte Speicherdefekte mit einem großen isolierten Defekt in Projektion auf den Gefäßhilus (Abb. 11). Dieser Befund konnte durch Ultraschalluntersuchungen als grobknotige Lebermetastasierung verifiziert werden.

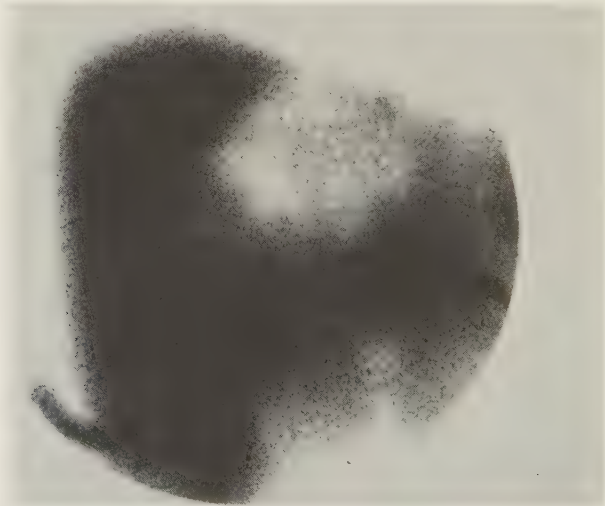


Abb. 11: G., B., 21 Jahre, Zustand nach Semikastratio rechts (MTI)

Leberscan 1 Woche nach Semikastratio: ausgedehnte Speicherdefekte als Zeichen der grobknotigen Lebermetastasierung. Den unteren Rippenbogen markiert eine radioaktiv beladene Schnur

In einem Fall (17jähriger Patient, Tumortyp: MTU, Tumorstadium pT3 N3 M1) zeigte der Scan eine Hepatosplenomegalie mit Verdacht auf diffuse Metastasierung. Dieser Befund konnte ebenfalls durch Ultraschalluntersuchung als diffuser Metastasierungsprozeß dargestellt werden. Die alkalische Phosphatase zeigte eine Aktivität von 398 U/l, das Leberenzym γ -GT war auf 113 U/l erhöht (Normalwert = 28 U/l bei Männern).

Zu 2: Pathologische Aktivitätsminderung im Leberscan ohne endoskopische bzw. bioptische Überprüfung

In 2 Fällen wurden die im Scan nachgewiesenen pathologischen Speicherdefekte nicht durch invasive diagnostische Maßnahmen überprüft, jedoch kann in beiden Fällen die Metastasierung als wahrscheinlich angenommen werden:

ein 43jähriger Patient (Seminom, pT3 N2) hatte gleichzeitig Metastasen in Lunge, Niere, Milz und Pankreas; die alkalische Phosphatase zeigte eine Aktivität von 795 U/l, die γ -GT war auf 330 U/l erhöht.

Der andere Patient (34 Jahre, MTT, pT2 N1) hatte multiple Lungenmetastasen, außerdem bestand der dringende Verdacht auf intracranielle Metastasen. Der Patient verstarb nach 5 Monate.

In beiden Fällen wurde wegen der multiplen Filialisierung auf weitere Überprüfungen der pathologischen Befunde der Leberszintigraphie verzichtet.

Die Korrelation von Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen und szintigraphischem Nachweis von Knochen- bzw. Lebermetastasen zeigte folgende Verteilung beim Hodentumor (Tab. 13 u. 14):

pT		No	Nx	N1	N2	N3	Leber- metastasen
pT1/2	n = 23	n = 12	n = 2	n = 6	n = 3	n = 0	n = 1
pT3	n = 13	n = 4	n = 1	n = 4	n = 2	n = 2	n = 3
pT4	n = 5	n = 2	n = 0	n = 2	n = 0	n = 1	n = 0
	n = 41						n = 4

Tab. 13: Ergebnis der Leberszintigraphie bei 41 Patienten mit Hodenkarzinomen in Korrelation zum Tumorstadium (pT, N): in 4 Fällen Nachweis von Lebermetastasen

pT		No	Nx	N1	N2	N3	Skelett- metastasen
pT1/2	n = 24	n = 12	n = 2	n = 6	n = 4	n = 0	n = 0
pT3	n = 9	n = 2	n = 1	n = 4	n = 2	n = 0	n = 0
pT4	n = 7	n = 3	n = 1	n = 2	n = 0	n = 1	n = 1
	n = 40						n = 1

Tab. 14: Ergebnis der Knochenszintigraphie bei 40 Patienten mit Hodenkarzinomen in Korrelation zum Tumorstadium (pT, N): in 1 Fall Nachweis von Knochenmetastasen

3. Morbidität der Scan-Methoden

Bei keiner der insgesamt 182 szintigraphischen Untersuchungen traten Komplikationen bzw. Nebenwirkungen, z.B. als allergische Reaktionen des Patienten, auf.

D. DISKUSSION

Der Erfolg bei der Suche nach Metastasen zur exakten Stadienabklärung hängt entscheidend von der Sensitivität sowie von der Spezifität der diagnostischen Maßnahmen ab.

Mit Hilfe der Knochenszintigraphie kann der Untersucher einen Überblick über das gesamte Skelettsystem gewinnen. Eine weitere wichtige Bedeutung des Knochenscans liegt in der Tatsache, daß Metastasen frühzeitiger erkannt werden können als mit Hilfe von Röntgenaufnahmen: nach BORAK (5) und POLLÄHNE (41) muß der Knochen zwischen 30 und 50 % in seiner Substanz zerstört sein, um auf dem Röntgenbild als pathologische Veränderung erkannt zu werden. Das Knochenszintigramm kann bereits vor der Röntgenaufnahme die pathologische Veränderung anzeigen, was für eine höhere Sensitivität der Radioisotopen-Methoden spricht.

deNARDO (38) fand bei der szintigraphischen Untersuchung von 56 Patienten mit Skelettmetastasen, die von unterschiedlichen Primärtumoren ausgingen (Bronchial-, Mamma-, Prostatakarzinom), bei 40 Knochenszintigrammen mit pathologischer Aktivitätsanreicherung nur 27 Röntgenaufnahmen, die die Metastasen in dem korrespondierenden Bereich erkennen ließen; die Skelettfilialisierung wurde durch histologische Überprüfung oder den klinischen Verlauf der Erkrankung bestätigt.

Die höhere Sensitivität des Knochenscans konnte von LEGGE (30) bestätigt werden: er fand bei 10 von 38 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren und Skelettmetastasen keinen röntgenologischen Nachweis von Metastasen, während der Knochenscan die pathologische Veränderung bereits anzeigte.

Im eigenen Krankengut wurden bei 596 Patienten mit Blasenkarzinomen und Verdacht auf Fernmetastasierung 62 Knochenszintigramme angefertigt: bei 23 Patienten zeigte der Knochenscan eine pathologische Aktivitätsanreicherung; Metastasen konnten davon in 9 Fällen röntgenologisch oder histologisch bewiesen werden (Sektion, Unterkiefer-Palliativresektion). Bei einem dieser 9 Patienten mit einem Urothelkarzinom im Stadium pT3 Nx und Grad G2-3 wurden im Knochenscan mehrmals pathologische Aktivitätsanreicherungen gefunden (Abb. 9 a, 9 b), während keine der Röntgenaufnahmen der entsprechenden Regionen pathologische Befunde hinsichtlich einer Skelettmetastasierung zeigte (Fallbeschreibung s. S. 29). Dieser Patient verstarb kurze Zeit später bei diffuser Metastasierung. Somit fanden sich auch im eigenen Krankengut Beispiele für die der Röntgendiagnostik überlegene Sensitivität der Knochenszintigraphie bei der Abklärung von Knochenmetastasen.

Bei den 122 Patienten mit malignen Hodentumoren wurden insgesamt 40 Knochenszintigramme bei den Patienten angefertigt, bei denen es wegen des Tumortyps oder einer Lymphknotenmetastasierung den Verdacht auf eine weitere Organmetastasierung auszuschließen galt. 12 dieser Knochenszintigramme zeigten pathologische Aktivitätsanreicherungen, eine Skelettmetastasierung konnte jedoch nur in einem Fall nachgewiesen werden.

Die Treffsicherheit der Knochenszintigraphie wird lediglich durch einen geringen Anteil falsch-negativer bzw. falsch-positiver Ergebnisse eingeschränkt:

BELLIVEAU und SPENCER (4) kamen bei der szintigraphischen Untersuchung von 186 Patienten mit unterschiedlichen Tumoren in 1,6 % der Fälle auf falsch-negative Ergebnisse: bei 3 der 186 Patienten zeigte der Knochenscan keine pathologische Anreicherung, während Röntgenaufnahmen Metastasen nachwiesen: in einem Fall

wurde die Metastasierung im os ischii durch die Aktivitätsanreicherung in der Harnblase überdeckt; ein großer Teil der Nuklids wird über den Harntrakt ausgeschieden.

In den beiden anderen Fällen war die Metastasierung so diffus und symmetrisch erfolgt, daß von der Art der Aktivitätsanreicherung nicht auf eine Metastasierung geschlossen wurde.

Falsch-negative Befunde der Knochenszintigraphie gab es in unserem Krankengut weder bei Blasen- noch bei Hodenkarzinomen.

BASINGER et al. (3) fanden bei einem von drei Patienten mit Blasentumoren und einer pathologischen Anreicherung im Knochenscan ein falsch-positives Ergebnis; die Überprüfung der pathologischen Anreicherung, die durch eine Knochenbiopsie erfolgte, zeigte keinerlei pathologischen Befund.

Im hier dargestellten Krankengut mit insgesamt 35 Knochenszintigrammen mit pathologischen Aktivitätsanreicherungen bei Blasen- und Hodentumoren wurde in keinem Fall ein falsch-positives Ergebnis nachgewiesen.

In 15 der 35 Fälle kann die pathologische Anreicherung im Scan nicht als Hinweis auf eine mögliche Metastasierung gedeutet werden;

bei den Patienten mit Blasentumoren und einer pathologischen Anreicherung im Knochenscan kann in 7 von 23 Fällen eine Skelettfilialisierung als unwahrscheinlich angenommen werden:

in 3 Fällen wurden Tomogramme der entsprechenden Regionen angefertigt, die die pathologische Veränderung in keinem Fall zeigten; in 4 Fällen wurde das Scan-Ergebnis nicht durch zusätzliche Tomographie überprüft. Da sich jedoch bei allen 7 Patienten die szintigraphisch nachgewiesenen Knochenumbauprozesse im Bereich der großen Gelenke sowie im Bereich der Intervertebralgelenke befanden und es sich durchweg um alte Patienten handelte, wurden aufgrund des typischen szintigraphischen

Verteilungsmusters der Aktivitätsanreicherungen degenerative Erscheinungen angenommen. Außerdem sprachen in allen 7 Fällen laborchemische Parameter, das Fehlen weiterer Metastasen sowie der günstige Verlauf der Erkrankung gegen das Vorliegen von Skelettmetastasen.

Bei den Patienten mit Hodentumoren wurden 12 Knochenszintigramme mit pathologischer Aktivitätsanreicherung gefunden; davon kann in 8 Fällen eine Skelettfilialisierung als unwahrscheinlich angenommen werden:

in 5 Fällen wurden Röntgenaufnahmen der entsprechenden Skelettareale (Iliosacralgelenke, BWS) angefertigt, die keine pathologische Veränderung zeigten.

In 3 Fällen wurden die pathologischen Scan-Ergebnisse nicht weiter überprüft; ein Scan zeigte unklare Knochenumbauprozesse im Bereich der BWS; der Patient (Tumortyp: Seminom) war zu diesem Zeitpunkt bereits 43 Jahre alt, so daß möglicherweise degenerative Erscheinungen vorlagen. Bei einem 24jährigen Patienten mit einem malignen intermediären Teratom wurde ein verstärkter Umbau im Fußskelett gefunden, der jedoch aus der Anamnese einem traumatischen Ereignis zugeschrieben werden konnte. Bei dem dritten Patienten (38 Jahre, Seminom) wurde eine unklare Aktivitätsanreicherung im rechten Oberarmkopf gefunden, die aus ungeklärten Gründen jedoch nicht überprüft wurde.

In allen 8 Fällen sprachen laborchemische Parameter, das Fehlen weiterer Metastasen sowie der günstige Verlauf der Erkrankung gegen eine Skelettfilialisierung.

Der hohen Sensitivität der Knochenszintigraphie steht eine geringere Spezifität in der Aktivitätsanreicherung gegenüber. Der Knochenscan zeigt auch dann Aktivitätsanreicherungen, wenn degenerative Erscheinungen, Frakturen oder Osteomyelitiden vorliegen.

Bei solitären Befunden ist der Einsatz der gesamten diagnostischen Palette bis zur Probeexcision erforderlich. Ein asymmetrischer Befall einer gesamten Skelettpartie, z.B. einer Beckenschaukel, kann Ausdruck eines Morbus Paget sein (4), (29), (41). Ein symmetrischer Befall großer Gelenke oder der Wirbelsäulengelenke spricht am ehesten für degenerative Erscheinungen. Frakturen oder Osteomyelitiden zeigen im Knochen gelegene asymmetrische Aktivitätsanreicherungen, die ohne weitere Maßnahmen nicht von Metastasen zu unterscheiden sind.

Im eigenen Material wurden bei 23 Patienten mit Blasentumoren und pathologischer Anreicherung im Knochenscan in 7 Fällen (30,4 %) andere Ursachen als Metastasen für die pathologische Anreicherung gefunden:

in 6 Fällen lagen degenerative Erscheinungen im Bereich der HWS, BWS oder LWS vor, in 1 Fall der Restzustand einer Spondylitis im Bereich der LWS.

Bei 12 Patienten mit Hodentumoren und pathologischer Anreicherung im Knochenscan wurden in 3 Fällen (25 %) andere Ursachen als Metastasen für die Anreicherung gefunden:

in 2 Fällen lagen alte Frakturen vor, die mit Hilfe von Röntgenaufnahmen nachgewiesen wurden: eine Rippenfraktur sowie die Fraktur eines Lendenwirbelkörpers.

In einem Fall (30jähriger Patient, Tumortyp: Seminom) wurde durch Schichtaufnahmen eine osteochondrosis dissecans im Bereich des mittleren bis distalen Femurs rechts gefunden (Abb.10).

In unserem Krankengut wurde die Treffsicherheit des Knochenscans in 25 - 30 % der Fälle bei Hoden- und Blasentumoren durch die geringe Spezifität der Methode herabgesetzt.

Über den diagnostischen Wert der Leberszintigraphie hinsichtlich der Treffsicherheit wurden in der Literatur mehrere Studien gefunden:

LUNIA, CASTAGNA und NAGLER (7), (32), (37) fanden bei insgesamt 1238 Patienten mit verschiedenen Tumorarten, die szintigraphisch

untersucht wurden, eine Treffsicherheit des Leberscans von 74 - 85 %. In zwei Studien wurde bisher die Bedeutung der Leberszintigraphie für die Stadienabklärung bei Hodentumoren untersucht: KOSSOW und EDSON (28) fanden bei 94 Patienten mit Hodentumoren aller Malignitätsgrade eine Treffsicherheit der Leberszintigraphie von 96 %. Durch diese Studie konnten die Ergebnisse von LUNIA (32) bestätigt werden, der bei 12 Patienten mit Hodentumoren unterschiedlicher Malignitätsgrade eine Treffsicherheit der Leberscan-Diagnostik von 92 % gefunden hatte.

LUNIA untersuchte in der gleichen Studie, die die Befunde von 581 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren umfaßte, auch die Treffsicherheit der Leberszintigraphie bei 17 Patienten mit Blasentumoren: sie betrug hier nur 53 %. Dies ist unseres Wissens die einzige Untersuchung, die bisher über den Wert der Leberszintigraphie für das Blasenkarzinom durchgeführt wurde.

Die diagnostische Sensitivität der Leberszintigraphie wird bezüglich der Metastasengröße limitiert: oberflächlich gelegene Metastasen können bis zu einem Durchmesser von 1,25 cm erkannt werden, in 8 cm Organtiefe jedoch können nur noch die Metastasen sicher dargestellt werden, die mindestens 2,5 cm groß sind (15), (18), (31).

LUNIA (32) fand in seiner Studie mit 581 Patienten in 101 Fällen (17,4 %) ein falsch-negatives Ergebnis: der Leberscan zeigte keine pathologischen Speicherdefekte, obwohl Lebermetastasen durch Laparotomie oder Autopsie nachgewiesen wurden. Bei 40 dieser Patienten wurde eine Metastasengröße von weniger als 2,5 cm gefunden. Hiermit läßt sich auch die geringe Treffsicherheit von 53 % erklären, die LUNIA für die Leberszintigraphie bei Blasenkarzinompatienten fand.

Ein weiterer Nachteil der Leberszintigraphie entsteht durch die geringe Spezifität der Methode: eine Artdiagnose ist bei solitären und multiplen Speicherdefekten nicht möglich, da alle raumfordernden Prozesse Speicherdefekte anzeigen. Fokale Defekte im Aktivitätsverteilungsmuster in der Leber entstehen bei Metastasen, Abszessen, Zysten, Lebercirrhose und beim Echinococcus-Befall (1), (6), (15), (18), (19).

In unserem Krankengut wurde bei 39 von 596 Patienten mit Blasentumoren eine Leberszintigraphie durchgeführt: in 4 Fällen wurden Speicherdefekte im Scan gefunden. Davon erwies sich das szintigraphische Ergebnis in 3 Fällen als richtig-positiv, da Lebermetastasen durch Laparoskopie, klinische Untersuchung sowie labordiagnostische Parameter und negativen Krankheitsverlauf nachgewiesen wurden.

In einem Fall kann das Scan-Ergebnis "diffuser Parenchyumbau" als falsch-positiv betrachtet werden, da eine Ultraschalluntersuchung keinerlei pathologische Leberveränderung zeigte, alle Laborparameter im Normbereich lagen und der Krankheitsverlauf gegen eine Metastasierung sprach.

Somit findet sich in unserem Material im Gegensatz zu den 53 % in der Literaturangabe eine Treffsicherheit von 75 % für den Leberscan bei der Stadienabklärung von Blasentumoren.

Bei 41 von 122 Patienten mit Hodentumoren wurden Leberszintigramme angefertigt: 4 Szintigramme zeigten pathologische Speicherdefekte. In allen 4 Fällen kann das Scan-Ergebnis als richtig-positiv betrachtet werden, da Lebermetastasen durch Ultraschalluntersuchungen, klinische Diagnostik und Laborparameter bestätigt wurden.

Somit wurde im eigenen Krankengut eine Treffsicherheit der Leberszintigraphie von 100 % hinsichtlich Sensitivität und

Spezifität bei Patienten mit Hodenkarzinomen gefunden; dies deckt sich mit den in der Literatur angegebenen Daten.

Bei der Beurteilung der klinischen Wertigkeit szintigraphischer Verfahren müssen neben Sensitivität und Spezifität weitere Faktoren berücksichtigt werden:

- a) eventuelle Nebenwirkungen der Untersuchungen,
- b) die Kosten im volkswirtschaftlichen Sinne,
- c) die Häufigkeit, mit der Metastasen bei Hoden- und Blasenkarzinomen in den szintigraphisch untersuchten Organen zu erwarten sind (Inzidenz/Metastasierungstyp).

Zu a): die Morbidität der Scan-Methoden wird in erster Linie von der Strahlenbelastung bestimmt, der der Patient für die Dauer der Untersuchung und innerhalb der Abklingphase ausgesetzt ist.

Nach SUBRAMANIAN (48) beträgt die Strahlenbelastung bei der Knochenszintigraphie nach Applikation von 15 mCi ^{99m}Tc -Pyrophosphat 0,81 rad* für das Skelett und 0,15 rad für den Ganzkörper. PIASZEK (40) gibt Zahlen für die Strahlenbelastung nach Applikation von 10 mCi ^{99m}Tc -Pyrophosphat an: sie beträgt für das Skelett 0,6 rad, für den Ganzkörper 0,15 rad**. Mit der Belastung für den Ganzkörper ist ein mittlerer Dosiswert für den Gesamtorganismus gemeint, wobei die kritischen Organe jeweils ausgespart werden (54). Für das früher verwendete ^{85}Sr wird eine Strahlenbelastung von 7 rad für das Skelett und von 2 rad für den Ganzkörper angegeben (jeweils bezogen auf 10 mCi des applizierten Nuklids) (40). Somit ist der Patient dank der Verwendung der kurzlebigen Technetium-Phosphatverbindungen (physikalische HWZ = 6 Stunden, physikalische HWZ des ^{85}Sr = 64 Tage, biologische HWZ des ^{85}Sr im Knochen = 800 Tage) einer

* SI-Einheit der Energiedosis = "gray" (gy).
1 gy = 100 rad

** Das entspricht etwa der Belastung bei einer Thoraxaufnahme

entscheidend geringeren Strahlenbelastung ausgesetzt. Auch bei den szintigraphischen Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden Technetium-Phosphatverbindungen verwendet. Die Morbidität der Untersuchungstechnik besteht lediglich in der intravenösen Applikation des Nuklids sowie in der relativ langen Untersuchungsdauer (2 - 4 Stunden) und seltenen allergischen Reaktionen des Patienten auf das radioaktiv-markierte Material.

Für die Strahlenbelastung der Leber bei der Leberszintigraphie mit ^{99m}Tc -Schwefelkolloid werden Zahlen von 0,2 bis 0,5 rad/mCi angegeben (19), (54). Bei einer Applikation des Nuklids von 0,05 mCi/kg Körpergewicht beträgt die Strahlenbelastung der Leber für einen 70 kg schweren Patienten zwischen 0,7 und 1,75 rad. Ganzkörperbelastung und Gonadenbelastung betragen jeweils 0,02 rad/mCi (54). Tc-Schwefelkolloidverbindungen wurden auch bei den 80 Leberszintigrammen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, verwendet.

Wegen der kürzeren Dauer des Untersuchungsganges bei der Leberszintigraphie (die ersten Aufnahmen können bereits nach 10 bis 15 Minuten erstellt werden) besteht die Morbidität der Untersuchungstechnik lediglich in der intravenösen Applikation des Nuklids sowie in möglichen allergischen Reaktionen des Patienten auf das radioaktiv-markierte Material.

Bei den insgesamt 182 szintigraphischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Nebenwirkungen in Bezug auf allergische Reaktionen festgestellt.

Zu b): Die Kosten der szintigraphischen Untersuchungsmethoden werden bestimmt durch Personalkosten für Ärzte und Hilfspersonal, die Kosten für die verwendeten Geräte und Materialien sowie die Kosten für die Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen.

Die Kosten für den Ganzkörperscanner betragen ca. 300.000,- DM. Die Vollkosten (Personal- und Sachkosten), die der Krankenkasse in Rechnung gestellt werden, betragen 159,60 DM für die szintigraphische Untersuchung des Skelettsystems. Das radioaktive Material, das von dem Hersteller in Rechnung gestellt wird, kostet 43,- DM für einen Untersuchungsgang. Somit kostet ein Knochenscan ohne Geräteabschreibung rund 200,- DM. In unserem Krankengut wurden insgesamt 102 Knochenszintigramme angefertigt; dies entspricht einem Kostenaufwand von 20.400,- DM.

Für die Leberszintigraphie werden Personal- und Sachkosten von 88,70 DM angegeben; das radioaktive Material kostet 14,- DM für eine szintigraphische Untersuchung. Ein Leberszintigramm kostet somit rund 100,- DM. In unserem Krankengut wurden insgesamt 80 Leberszintigramme angefertigt; dies entspricht einem Kostenaufwand von 8.000,- DM.

Zusätzliche ärztliche Kosten wegen Komplikationen bzw. Nebenwirkungen fielen in unserem Krankengut nicht an.

Zu c): Der Wert eines routinemäßigen Einsatzes der Knochen- bzw. Leberszintigraphie hängt auch von der tumortypischen Inzidenz von Knochen- und Lebermetastasen einer gegebenen Tumorart ab. Nach einer Sammelstatistik von RÜBBEN et al. (43), in der die Häufigkeitsverteilung der Organmetastasierung beim Harnblasentumor analysiert ist, ergibt sich folgendes Autopsieverhalten: bei insgesamt 241 Autopsien ohne Berücksichtigung der T-Kategorie wurden etwa gleich oft Leber- und Lungenmetastasen gefunden (40 bzw. 36 %); Knochenmetastasen wurden lediglich in 12 % der Fälle gefunden. Nach einer Sammelstatistik von FETTER et al. (9), die das Autopsiematerial von 307 Patienten mit Blasentumoren unterschiedlicher Tumorstadien umfaßt, erfolgt in 50,8 % eine Metastasierung in die Leber und in 64,5 % eine Skelettfilialisierung.

Die hier vorliegende Studie umfaßt 596 Patienten mit Harnblasentumoren, die zwischen 1972 und 1980 in der Urologischen Klinik der Universität Mainz behandelt wurden. Bei 62 dieser Patienten wurde ein Knochenszintigramm angefertigt: bei 9 von 62 Patienten fanden sich Knochenmetastasen, was einer Häufigkeit von 14,5 % entspricht.

Bei 39 der 596 Patienten wurde eine Leberszintigraphie durchgeführt: in 3 von 39 Fällen ließen sich Lebermetastasen nachweisen; dies entspricht einer Häufigkeit von 7,7 %.

Die von den Literaturangaben stark abweichenden Prozentzahlen lassen sich dadurch erklären, daß die Autopsiepopulation nicht mit dem klinischen Krankengut vergleichbar ist. Das Autopsiegut der am Tumor verstorbenen Patienten spiegelt immer das Endstadium mit der maximal zu erwartenden Metastasierungsrate wider, während im klinischen Krankengut die Karzinom-Frühhfälle eingeschlossen sind.

Erwartungsgemäß zeigt sich in unserem Krankengut eine ansteigende Häufigkeit der Organmetastasierung mit ansteigender Infiltrationstiefe des Tumors (Tab. 11 u. 12). In einem Fall wurden Knochenmetastasen bereits im nichtinfiltrierenden Tumorstadium pT1 gefunden: bei dieser Patientin war nach mehrfachen transurethralen Resektionen bereits eine Lymphknotenmetastasierung aufgetreten.

JOHNSON et al. (26) fanden bei der Autopsie von 78 Patienten mit Hodentumoren aller Malignitätsgrade, die am Tumor verstorben waren, in 75 % der Fälle Lebermetastasen, während Knochenmetastasen nur in 20 % vorlagen.

Unsere Studie umfaßt insgesamt 122 Patienten mit Hodentumoren. Bei den Patienten mit malignen Teratomen wurden 40 Knochenszintigramme angefertigt: davon wies nur 1 Patient Knochenmetastasen auf (2,5 %).

Bei 41 von 122 Patienten wurde eine Leberszintigraphie durchgeführt: bei 4 Patienten (9,8 %) wurde eine Leberfilialisierung festgestellt.

Auch beim Hodentumor unterscheiden sich die Häufigkeitsverteilungen der Organmetastasierung von den Zahlen, die in der Literatur angegeben werden. Der Grund dafür liegt wie beim Blasentumor in der unterschiedlichen Wertigkeit von Klinik- und Autopsiematerial. Da die autopsierten Patienten am Hodentumor verstarben, waren diffus metastasierende Endstadien zu erwarten.

Erwartungsgemäß zeigt sich in unserem Krankengut ein Anstieg der Metastasierungstendenz mit zunehmendem Tumorstadium (Tab. 13 u. 14). In einem der 4 Fälle war jedoch bereits im Stadium pT1/2 eine Lebermetastasierung erfolgt: dieser Patient hatte ein Mischteratom mit anaplastischen Anteilen (MTU). Dies unterstreicht die Bedeutung der Tumorhistologie für die Metastasierungstendenz.

Die Wertigkeit eines Metastasenachweises wird durch die Konsequenzen bestimmt, die für den Patienten aus der Abklärung des Tumorstadiums entstehen. Der diagnostische Wert des Metastasenachweises ist hoch, wenn durch den Einsatz der szintigraphischen Staging-Verfahren isolierte Knochen- oder Lebermetastasen nachgewiesen und einer operativen Therapie zugeführt werden können. Liegen bereits generalisierte Filiae vor, so ist der Beitrag der Szintigraphie zum Staging von geringer klinischer Relevanz.

In unserem Krankengut waren die Skelett- oder Lebermetastasen bei den Patienten mit Blasenkarzinomen in 5 Fällen zwar die einzigen Organmetastasen, eine radikal-chirurgische Sanierung war jedoch wegen des multiloculären Auftretens in Knochen oder Leber nicht möglich. Bei den 5 Patienten mit Hodentumoren, die

Leber- oder Knochenmetastasen aufwiesen, lag bereits eine diffuse Metastasierung vor. Bei keinem der Patienten, bei denen aufgrund der szintigraphischen Ergebnisse eine Skelett- oder Lebermetastasierung bekannt war, konnte eine Therapie mit kurativer Zielsetzung durchgeführt werden. In einigen Fällen wurde eine palliative Bestrahlung durchgeführt. Somit war in unserem Krankengut der Beitrag der szintigraphischen Stagingverfahren bei Patienten mit Blasen- und Hodenkarzinomen bezüglich der therapeutischen Konsequenz von geringer klinischer Relevanz. Die Aufnahme von Leber- und Knochenszintigraphie in die Palette der routinemäßigen Stagingverfahren beim Blasen- und Hodenkarzinom erscheint demnach nicht gerechtfertigt.

Indikationen für den Einsatz der Knochen- bzw. Leberszintigraphie bestehen bei laborchemischen Veränderungen aus ungeklärten Gründen sowie bei unklarer Schmerzsymptomatik des Patienten. In diesen Fällen liegt der Wert der szintigraphischen Verfahren in einer wenig belastenden Zusatzdiagnostik.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden 596 Krankengeschichten von Patienten mit Blasenkarzinomen und 122 Krankengeschichten von Patienten mit malignen Hodentumoren ausgewertet, die zwischen dem 1. Januar 1972 und dem 1. Januar 1980 in der Urologischen Klinik der Universität Mainz behandelt wurden.

Anhand der vorliegenden histologischen Befunde wurde eine histopathologische Stadienbestimmung (pT) gemäß der TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der UICC 1979 durchgeführt. Als Kriterien zur Bestimmung der N- und M-Kategorien wurden Lymphographie, Sonographie, Urographie, Thoraxaufnahmen, Laborwerte sowie die Untersuchungsergebnisse der Leber- und Knochenszintigraphie herangezogen. Diese Grundlagen wurden unter dem Gesichtspunkt betrachtet, inwieweit der routinemäßige Einsatz der szintigraphischen Stagingverfahren zur rationellen Stadienbestimmung bei Blasen- und Hodentumoren beitragen kann.

Sowohl Knochen- als auch Leberszintigraphie erwiesen sich als äußerst sensitive Untersuchungsmethoden; an einem Beispiel ließ sich die Knochenszintigraphie als eine der Röntgendiagnostik überlegene Methode hinsichtlich der Sensitivität bei der Abklärung von Knochenmetastasen aufzeigen.

Die Treffsicherheit der Knochenszintigraphie wurde in 25-30 % der Fälle bei beiden Tumorarten durch die geringe Spezifität der Methode herabgesetzt.

Die Treffsicherheit der Leberszintigraphie betrug in unserem Krankengut 100 % für den Hodentumor und 75 % für den Blasen-tumor (hier fand sich ein falsch-positives Ergebnis).

Die szintigraphischen Untersuchungsmethoden stellen kein Strahlenrisiko dar und waren für die Patienten subjektiv minimal belastend. Sowohl Knochen- als auch Leberszintigraphie sind kostenaktive Untersuchungsverfahren. In unserem Krankengut fand sich lediglich bei 11,9 % (12/101) der Patienten mit Blasentumoren eine Organmetastasierung in Leber oder Knochen; dabei handelte es sich nur in 5 Fällen um isolierte Filiae. Bei 5 von 81 Patienten mit Hodentumoren (6,2 %), bei denen Leber- oder Knochenszintigramme angefertigt wurden, fanden sich Skelett- oder Leberfiliae; in allen 5 Fällen lag bereits eine diffuse Metastasierung vor.

Bei keinem dieser Patienten war noch eine Therapie mit kurativer Zielsetzung möglich. Die Wertigkeit des Metastasenachweises durch die szintigraphischen Stagingverfahren bei Blasen- und Hodentumoren erscheint somit von geringer klinischer Relevanz. Den hohen Kosten der Untersuchung stehen demnach nur wenige Vorteile gegenüber, so daß zum routinemäßigen Einsatz dieser szintigraphischen Methoden im Rahmen der Stadienabklärung kein Anlaß besteht. Der Wert der Szintigraphie liegt bei gezielter Indikation (Schmerzen, Laborparameter) in einer wenig belastenden Zusatzdiagnostik.

F. ANHANG

UICC	T _A	T ₁	T ₂	<u>T₃</u>
AMERIK. KLASS.	0	A	<u>B</u>	C
			B ₁ B ₂	

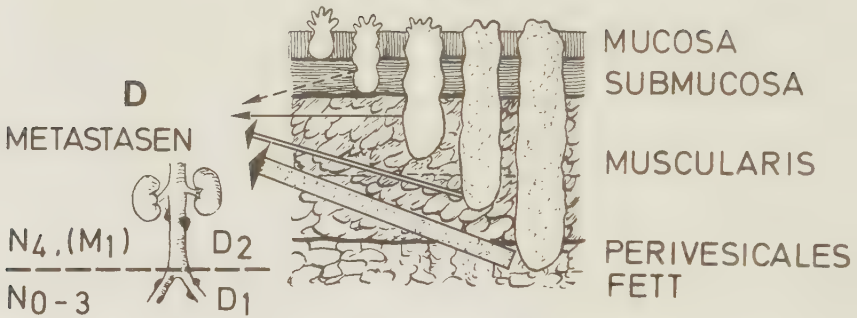


Abb. 1 (44): Tumorstadien nach der

- UICC (TNM-System, 1978)
- Amerikanischen Klassifizierung (MARSHALL, JEWETT)

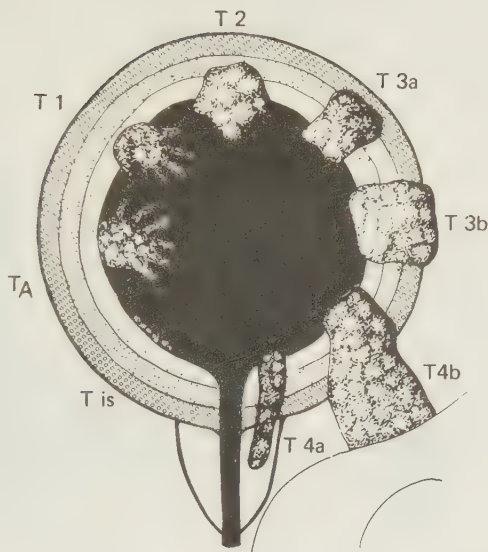


Abb. 2 (52): Stadieneinteilung der Blasen tumoren nach der TNM-Klassifikation

Tis: präinvasives Karzinom, nicht exophytisch, nicht infiltrativ,

TA: papilläres Karzinom, nicht invasiv,

T1: papilläres Karzinom mit Einbruch in die Lamina propria,

T2: Invasion der oberflächlichen Muskulatur,

T3a: Invasion der tiefen Blasenmuskulatur,

T3b: Infiltration des perivesikalen Fettes,

T4a: Invasion in Prostata, Uterus oder Vagina,

T4b: Invasion in Becken- oder Bauchwand.

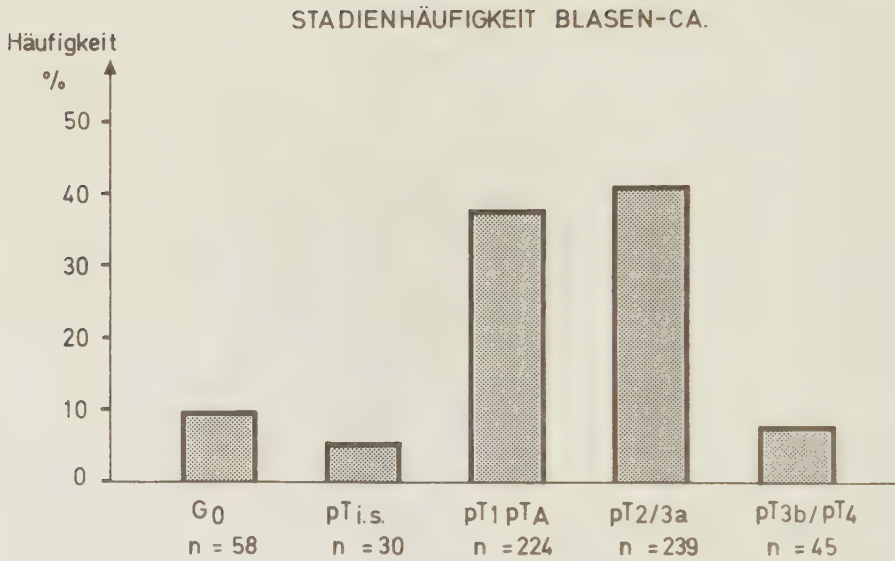


Abb. 3: Verteilung der Tumorstadien bei 596 Patienten mit Blasentumoren

BLASEN-CA.: KORRELATION VON TUMORSTADIEN UND DIFFERENZIERUNGSGRAD

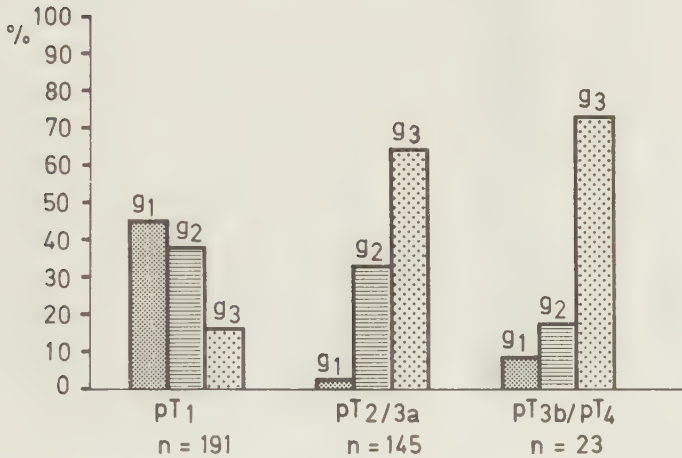


Abb. 4: Korrelation von Tumorstadium und Differenzierungsgrad bei 359 Patienten mit Blasen Tumoren

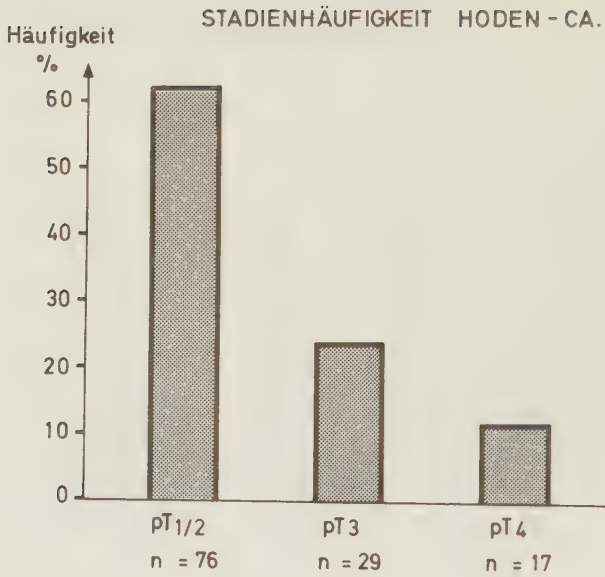


Abb. 5: Verteilung der Tumorstadien bei 122 Patienten mit Hodentumoren

HODEN-TUMOR : KORRELATION VON DIFFERENZIERUNGSGRAD UND KLIN. STADIEN

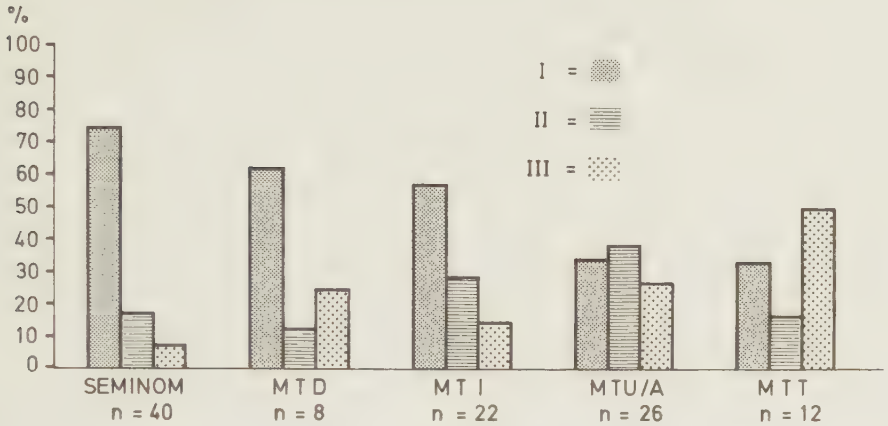


Abb. 6: Korrelation von Differenzierungsgrad und klinischem Stadium bei 108 Patienten mit Hodentumoren

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. McAFEE, J.G., et al.:

Diagnostic value of scintillation scanning of the liver.
Follow-up of 1.000 studies.
Arch. Intern. Med. 116:95 (1965)

2. BARNES, R.W., et al.:

Survival following transurethral resection of bladder carcinoma.
Cancer Research 37:2895 (1977)

3. BASINGER, G.T., et al.:

"Positive" bone scan - a contradiction to surgery?
Urology 6:547 (1975)

4. BELLIVEAU, R.E., SPENCER, R.P.:

Incidence and sites of bone lesions detected by ^{99m}Tc -polyphosphate scans in patients with tumors.
Cancer 36:359 (1975)

5. BORAK, J.:

Relationship between the clinical and roentgenographical findings in bone metastases.
Surg. Gynecol. Obstet. 75:599 (1942)

6. BRILL, A.B., PATTON, D.D.:

Radioisotopic methods in diagnosis and assessment of liver metastases.
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1:981 (1976)

7. CASTAGNA, J., et al.:

The reliability of liver scans and function tests in detecting metastases.

Surg., Gyn., Obstet. 134:463 (1972)

8. EISSNER, D.:

Untersuchungen zur Strahlenbelastung des Kindes bei der Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen.

Habilitationsschrift Med. Fachbereich, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (1976)

9. FETTER, T.R., et al.:

Carcinoma of the bladder: sites of metastases.

J. Urol. 81:746 (1959)

10. FLEMING, W.H., et al.:

Photoscanning of bone lesions utilizing Strontium 85.

Radiology 77:635 (1961)

11. FRIEDEL, H.L. et al.:

Method for the visualization of the configuration and structure of liver: preliminary clinical investigation.

Amer. J. Roentgen. 77:455 (1957)

12. FRIEDMANN, N.B.:

Pathology of testicular tumors.

In: Skinner, D.G., deKernion, J.B.: Genitourinary Cancer (1978), S. 430

13. HAHN, K., THIERS, G.:

Szintigraphische Früherkennung der Psoriasisarthropathie. Therapiewoche 29:7254 (1979)

14. HARPER, P.V., et al.:
Technetium-99m as a scanning agent.
Radiology 85:101 (1965)
15. HAUBOLD, U.:
Lebermetastasendiagnostik mit ^{57}Co -Bleomycin und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid.
Nuc-Compact, Febr. 1974, S. 12
16. HÖFFKEN, K., SCHMIDT, C.G.:
Klassifikation und Stadieneinteilung der Hodentumoren.
Dtsch. med. Wschr. 102:249 (1977)
17. HÖFFKEN, K., SCHMIDT, C.G.:
Therapie der Hodentumoren.
Dtsch. med. Wschr. 102:292 (1977)
18. HÜCKER, H.:
Leberszintigraphie.
In: Hahn, K. (Hrsg.): Pädiatrische Nuklearmedizin, Band 1,
S. 3
19. HÜNERMANN, B., et al.:
Prinzipien der szintigraphischen Leberdiagnostik.
Med. Klin. 67:1288 (1972)
20. JACOBI, G.H., et al.:
Harnblasenkarzinom mit ausgedehnter lymphogen-hämatogener
Metastasierung in Milz, Pankreas und Leber und abdominel-
lem Verblutungstod.
Aktuelle Urologie 10:217 (1979)

21. JACOBI, G.H., KLIPPEL, K.F.:
Harnblasenkarzinom. Chemotherapeutische Möglichkeiten.
Urologische Universitätsklinik Mainz (1979)
22. JEWETT, H.J.:
Cancer of the bladder. Diagnosis and staging.
Cancer 32:1072 (1973)
23. JEWETT, H.J.:
Carcinoma of the bladder: influence of depth of
infiltration on the 5-year results following complete
extirpation of the primary growth.
J.Urol. 67:672 (1952)
24. JEWETT, H.J., et al.:
A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer:
relation of certain pathological characteristics to
prognosis after extirpation.
J.Urol. 92:668 (1964)
25. JEWETT, H.J., STRONG, G.H.:
Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth
of penetration of the bladder wall to incidence of local
extension and metastases.
J.Urol. 55:366 (1946)
26. JOHNSON, D.E., et al.:
Metastases from testicular carcinoma. Study of 78 autopsied
cases.
Urology 8:234 (1976)

27. deKERNION, J.B.:
Epidemiology, diagnosis, and staging of bladder cancer.
In: Skinner, D.G., deKernion, J.B.: Genitourinary
cancer (1978) S. 213
28. KOSSOW, A.S., EDSON, M.:
Value of liver scintiscan in staging of testicular
neoplasm.
Urology 11:596 (1978)
29. KRISHNAMURTHY, G.T., BLAHD, W.H.:
Technetium-^{99m}Polyphosphate bone image for early
detection of skeletal metastasis.
Nucl.Med. 13:330 (1974)
30. LEGGE, D.A., et al.:
Radioisotope scanning of metastatic lesions of bone.
Mayo Clin. Proc. 45:755 (1970)
31. LOCHER, J.Th.:
Indikationen und Grenzen der szintigraphischen Leber-
diagnostik.
Schweiz.Med.Wschr. 103:166 (1973)
32. LUNIA, S., et al.:
An evaluation of ^{99m}Tc-sulfur colloid liver scintiscans
and their usefulness in metastatic workup: a review of
1424 studies.
J.Nucl.Med. 16:62 (1974)

33. MAIER, J.G., LEE, S.N.:
Radiation therapy for testicular cancer.
Urol.Clin.North Am. 4:477 (1977)
34. MAIER, J.G. et al.:
Treatment and prognosis in seminoma of testis.
J.Urol. 99:72 (1968)
35. MARSHALL, V.F.:
The relation of the preoperative estimate to the
pathologic demonstration of the extent of vesical
neoplasm.
J.Urol. 68:714 (1952)
36. MERRIN, C.:
Seminoma.
Urol.Clin. North Am. 4:379 (1977)
37. NAGLER, W., et al.:
Radioisotope photoscanning of the liver.
Gastroenterology 44:36 (1963)
38. deNARDO, G.L.:
The ⁸⁵Sr scintiscan in bone disease.
Ann.Intern.Med. 65:44 (1966)
39. NOCHOMOVITZ, L.E., et al.:
Pathology of germ cell tumors of the testis.
Urol.Clin. North Am. 4:359 (1977)

40. PIASZEK, L., et al.:

Möglichkeiten und Grenzen nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden zum Nachweis maligner und benigner Knochenumbauprozesse.

Radiologe 16:29 (1976)

41. POLLÄHNE, W.:

Methodik und Indikationen der Knochenszintigraphie.

Dtsch.Ges.wesen 27:451 (1972)

42. PRYOR, J.P.:

Factors influencing the survival of patients with transitional cell tumours of the urinary bladder.

Brit.J.Urol. 45:586 (1973)

43. RÜBBEN, H., et al.:

TNM-Klassifikation maligner Blasentumoren UICC 1979.

Arbeitsgrundlage des "Registers und Verbundstudie für Harnwegstumoren RWTH Aachen".

Urologe A 18:1 (1979)

44. SKINNER, D.G.:

Current state of classification and staging of bladder cancer.

Cancer Research 37:2838 (1977)

45. SKINNER, D.G.:

Non-seminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities.

J.Urol. 115:65 (1976)

46. SMITH, R.B.:
Diagnosis and staging of testicular tumors.
In: Skinner, D.G., deKernion, J.B.: Genitourinary
Cancer (1978) S. 448
47. SUBRAMANIAN, G., et al.:
 ^{99m}Tc -labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent.
Radiology 102:701 (1972)
48. SUBRAMANIAN, G., et al.:
Technetium- 99m -methylene diphosphonate - a superior agent
for skeletal imaging: comparison with other technetium
complexes.
J.Nucl.Med. 16:744 (1975)
49. TRÖGER, J.:
Skelettszintigraphie bei Knochentumoren.
In: Hahn, K. (Hrsg.): Pädiatrische Nuklearmedizin, Band 1
(1979) S. 132
50. U.I.C.C.: Klassifikation der malignen Tumoren.
2. Auflage, Genf 1974
51. U.I.C.C.: Klassifikation der malignen Tumoren.
3. Auflage (1979)
52. WALLACE, D.M., et al.:
T.N.M. Classification for urological tumours (U.I.C.C.)-1974.
Br.J.Urol. 47:1 (1975)

53. WETZEL, E., HERMANN, H.J.:

Zinnkolloid - eine neue Substanz zur Leber- und Milz-
szintigraphie.

Nuc-Compact (Juni 1979) S. 93

54. WOLF, R.:

Strahlenbelastung des Kindes bei nuklearmedizinischen
Untersuchungsverfahren.

In: Hahn, K., (Hrsg.): Pädiatrische Nuklearmedizin,
Band 1, S. 157

55. ZINGG, E.J.:

Therapierichtlinien für das Blasenkarzinom.

In: G.H. Jacobi und J.E. Altwein (Hrsg.): Chemotherapie
urologischer Malignome.

S.Karger-Verlag (1979) S. 122

L e b e n s l a u f

Am 10. Mai 1955 wurde ich, Angela Brigitte Kusch,
in Bad Kreuznach geboren.

1962 - 1966	Besuch der Grundschule in Bad Kreuznach
1966 - 1974	Besuch des Staatl. Lina-Hilger-Gymnasiums in Bad Kreuznach
1974	Reifeprüfung an diesem Gymnasium
1974	Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
1975	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahn- mediziner in Mainz
1977	Wechsel zum Studium der Humanmedizin unter Anerkennung zweier Semester
1978	Ärztliche Vorprüfung in Mainz
1979	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Mainz
1981	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Mainz
05. u. 25. 10. 1982	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Mainz
16. 11. 1982	Approbation

